

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Freiburg im Breisgau

Direktor: Prof.Dr.Dr.h.c. L.Heilmeyer

ALBUMINUMSATZUNTERSUCHUNGEN
MIT ⁵¹CHROM-ALBUMIN BEI LEBERCIRRHOSEN

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Medizinischen Doktorwürde

einer

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Albert-Ludwigs-Universität zu Freiburg im Breisgau

vorgelegt von

Matthias Köller

geboren in

Neuhardenberg

1966

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Freiburg im Breisgau

Direktor: Prof.Dr.Dr.h.c. L.Heilmeyer

ALBUMINUMSATZUNTERSUCHUNGEN
MIT ⁵¹CHROM-ALBUMIN BEI LEBERCIRRHOSEN

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Medizinischen Doktorwürde

einer

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Albert-Ludwigs-Universität zu Freiburg im Breisgau

vorgelegt von

Matthias Köller

geboren in

Neuhardenberg

1966

Dekan: Prof. Dr. med. Hans-U. Zollinger

Referent: Prof. Dr. med. Günther Hoffmann



I n h a l t s v e r z e i c h n i s

Seite

1. Einleitung und Problemstellung	1
2. Theoretische Voraussetzungen	
21) Der normale Albuminstoffwechsel	10
22) Der Albuminumsatz bei Lebercirrhosen	18
3. Methode	
31) Versuchsanordnung	25
32) Berechnungen	26
33) Prüfung des ^{51}Cr -Albumin-Präparates	31
4. Material und Ergebnisse	
41) Kontrollpersonen	35
42) Patienten	37
5. Diskussion der Methode	50
6. Diskussion der Ergebnisse	54
7. Zusammenfassung	64
8. Literaturverzeichnis	66
9. Anhang: Tabellen und Kasuistik	77

Digitized by the Internet Archive
in 2026

Albuminumsatzuntersuchungen mit $^{51}\text{Chrom}$ -Albumin bei Leber- cirrhosen

1. Einleitung und Problemstellung

Seit 1950, als erstmals Plasmaeiweiß mit radioaktiven Isotopen markiert wurde und mit Hilfe dieser markierten Proteine die Kinetik ihrer Verteilung und ihres Umsatzes im Körper verfolgt wurde, sind in immer größerem Umfange mit wechselnden Methoden bei zahlreichen kranken und gesunden Menschen Untersuchungen über den Albuminumsatz vorgenommen worden. Das Interesse an diesen Untersuchungen rührte in erster Linie daher, daß bei vielen Krankheiten verminderte Albuminkonzentrationen im Plasma gefunden werden, deren Ursache man gern geklärt hätte. Vier verschiedene Ursachen für die Entstehung einer Hypoalbuminämie können heute angegeben werden: 1. erhöhter endogener Albuminumsatz (32,47), 2. gesteigerte Kapillarpermeabilität (67), 3. verminderte Albuminproduktion (62), 4. vermehrte Albuminausscheidung (23,30,42,52) und die variable Kombination dieser Punkte (62), die im Folgenden einzeln behandelt werden sollen.

Lewallen, ROTHSCILD und Mitarbeiter (32,47) beschrieben Hypoproteinämien, die durch endogenen Eiweißhyperkatabolismus verursacht worden waren z.B. bei der Hyperthyreose und beim Morbus Cushing. Das Thyroxin beschleunigt alle Stoffwechselvorgänge, also auch den Albuminabbau. Ebenso haben die Glucocorticoide

eine katabole Wirkung auf den Eiweißstoffwechsel. Bei ihrer vermehrten Produktion kommt es ebenfalls zu einem erhöhten Albuminabbau. - Auch bei einem akuten Infekt wird der Albuminabbau gesteigert. WUHRMANN (67) nimmt an, daß dabei die Aminosäuren des Albuminmoleküls für die Globulinsynthese benötigt werden, da es bekanntlich bei infektiösen Prozessen zu einer Globulinvermehrung im Plasma kommt. Dabei tritt eine Verschiebung der Albumine aus dem intravasalen in den extravasalen Raum auf. Es liegt hier eine gesteigerte Kapillarpermeabilität für die Albuminmoleküle vor. Auch im Rahmen einer akuten diffusen Glomerulonephritis findet man eine allgemeine Störung der Kapillarpermeabilität bei Veränderungen der Kapillardurchblutung. Die dabei entstehenden Oedeme sind stark eiweißhaltig ("Albuminurie ins Gewebe" nach EPPINGER) und stehen dadurch den entzündlichen Oedemen nahe.

Auch bei Störungen der Leberfunktion (Cirrhose, Hepatitis) liegt im Plasma eine Hypalbuminämie vor. Man glaubt, daß die Ursache für diese Hypalbuminämie in der verminderten Zelleistung der Leberzellen ihren Grund finde. Dabei ist nun zu untersuchen, wie sich das Gesamtkörperalbumin verhält, wenn eine hepatogene Hypalbuminämie vorliegt, ob es gleich hoch bleibt wie bei einer Eualbuminämie oder ob es ebenso sinkt. Im zweiten Falle würde auch der extravasale Albuminspiegel unter die Norm vermindert sein.

Daß es beim nephrotischen Syndrom zu Albuminverlusten kommt,

ist bekannt. Hierdurch kann eine schwere Hypalbuminämie hervorgerufen werden.

Daß es auch durch vermehrte Ausscheidung von Serumeiweiß in den Darm zu einer Hypoproteinämie - und damit in erster Linie zu einer Hypalbuminämie - kommen kann, wies 1959 als erster GORDON (23) mit ^{131}Jod -markiertem-Polyvinylpyrrolidin (PVP) nach. Auch mit anderen Methoden z.B. mit ^{131}Jod -markiertem-Serumalbumin, mit markierten Eiweißbausteinen, mit immunochemischen Methoden (Agardiffusionstechnik, Ouchterlony-Technik) und anderen konnte bei verschiedenen entzündlichen und tumutösen Magen-Darmerkrankungen, die mit einer Verminderung des Serumeiweißes einhergehen, eine erhöhte Durchlässigkeit der Darmwand für Albuminmoleküle nachgewiesen werden. Eine vermehrte Ausscheidung von Plasmaproteinen in den Magen-Darmtrakt wurde bei Fällen festgestellt, die bis 1959 als "essentielle Hypoproteinämien" bezeichnet wurden. GORDON (23) prägte für dieses Syndrom den Terminus "exsudative Enteropathie", SCHWARTZ und JARNUM (52) sprachen in diesem Zusammenhang von "protein losing enteropathy", BARANDUN und Mitarbeiter (1) von "Proteindiarrhoe". - Die Albumine, die in den Darm ausgeschieden werden, unterliegen der fermentativen Aufspaltung zu Aminosäuren. Diese werden rückresorbiert und gelangen wieder in die Leber, wo sie zur neuen Proteinsynthese bereit stehen. Der Entero-hepatische-Serumalbumin-Kreislauf ist dadurch geschlossen (s. Seite 8). Bei einem dauernden gesteigerten Albuminverlust, wie er bei der exsudativen Enteropathie vorliegt,

wird schließlich trotz ausreichendem Angebot an Aminosäuren ein Punkt erreicht, an dem die Menge des ausgeschiedenen Albumins durch das neugebildete nicht mehr ersetzt werden kann. Dies führt zu einer Hypalbuminämie. Die Leber ist bei einem geringen Albuminverlust zu einer Kompensation dieses Verlustes durch eine erhöhte Albuminproduktion imstande (65). Die Albuminsynthese soll sich maximal bis auf das 5,5-fache steigern lassen (67). Andere Autoren sprechen der Leber eine geringere Kompensationskraft zu, die dann bei einer Leberschädigung wie z.B. einer Lebercirrhose sogar vollständig verschwunden sein soll. (52) Ob die Synthesesteigerung nur von einer höheren Aktivität im albuminsynthetisierenden System abhängt oder von einer Vermehrung der produzierenden Leberzellen ist nicht sicher festzustellen. Wahrscheinlich geschieht die Synthesesteigerung durch beide Vorgänge: erhöhte Aktivität des Systems wie Zellvermehrung (46).

Viele Autoren haben sich mit Albuminumsatzuntersuchungen befaßt. Sie verwendeten für diese Untersuchungen verschiedene Radioisotope und Methoden. So arbeiteten LONDON (33) mit ^{15}N -Glycin (oral verabreicht), VOLWILER und Mitarbeiter (58) mit ^{35}S -Cystin (oral), ARMSTRONG und Mitarbeiter (67) mit ^{35}S -Hefeprotein (oral) und STERLING (55) wie auch viele andere Autoren (s. Tabelle Seite 9) mit ^{131}Jod -Albumin (intravenös).

Bei den Untersuchungen mit markierten Aminosäuren oder mit markiertem Hefeprotein sollte man die Konzentration der mar-

kierten Substanz am Einbauort kennen. Nur ein bestimmter Prozentsatz der verabreichten markierten Aminosäuren oder Eiweiße wird ins Albuminmolekül eingebaut. Der größte Teil wird zur Synthese anderer Proteine (Globuline, Fermente, Körpereiweiß) verwendet. Nach Abbau des Albumins kommt es zur Reutilisation der markierten Aminosäuren. Sie werden vom Körper für neue Eiweißsynthese verarbeitet. Von diesen Gesichtspunkten her muß man sagen, daß die Albuminumsatzbestimmung mit markierten Aminosäuren oder Hefeproteinen große Schwierigkeiten bereitet.

Auch die Untersuchungen mit ^{131}Jod -Albumin sind mit einigen Nachteilen verbunden. Nach intravenöser Verabreichung tritt immer etwas Albumin aus dem Blut in das Darmlumen über, wo das Albumin rasch proteolytisch abgebaut wird, wobei ^{131}Jod freigesetzt und rückresorbiert wird. Wenn die Schilddrüse nicht genügend mit Jod abgedeckt wurde, greift sie ^{131}Jod zur Hormonsynthese aus der Blutbahn auf. Außerdem findet eine ^{131}Jod -Sekretion durch die Speicheldrüsen und Magendrüsen statt. Das aus dem Darmlumen ins Blut rückresorbierte ^{131}Jod täuscht eine verlängerte biologische Halbwertszeit (die Zeit, nach der von dem intravenös gespritzten markierten Albumin nur noch 50 % im Körper nachzuweisen sind) vor. Dadurch wird der Albuminabbau zu niedrig errechnet. Auch BERSON und Mitarbeiter (12) warnen vor unkritischer Annahme von Ergebnissen, die mit der ^{131}Jod -Albumin-Methode gewonnen werden. JEEJEEB-HOY und COGHILL (29) verbesserten diese Methode, indem sie ^{131}Jod -markiertes-Albumin als Permeabilitätsindikator in Kom-

bination mit einem peroral verabreichten Ionenaustauscher ("Amberlite") intravenös spritzten. Der Ionenaustauscher fixierte das in den Darmtrakt ausgeschiedene freie und gebundene Jod. Trotz der Nachteile sind viele Untersuchungen mit ^{131}Jod -Albumin durchgeführt worden (s. Tabelle Seite 9).

Zum Nachweis des Albumindurchtritts in den Darm verwendete GORDON (23) anstelle von ^{131}Jod -Albumin mit ^{131}Jod markiertes PVP. PVP ist ein synthetischer makromolekularer Kohlenwasserstoff, der sich proteolytischen Fermenten gegenüber als inert erweist. Die nach intravenöser Injektion von ^{131}J -PVP im Stuhl gemessene Radioaktivität entspricht somit dem ^{131}Jod -PVP-Anteil, der aus der Blutbahn in das Darmlumen übergetreten ist. Diese Annahme gilt aber nur unter der Voraussetzung, daß aus dem ^{131}Jod -PVP-Molekül kein ^{131}Jod abgespalten wird. Es ist dabei jedoch zu sagen, daß der ^{131}Jod -PVP-Test weder für das Albumin noch für andere Plasmaproteine quantitative Ergebnisse bringen kann. Es besteht nämlich keine definierte Korrelation zwischen dem mittleren Molekulargewicht des PVP (das im Handel befindliche PVP zeigt keine einheitliche Molekülgröße; sie liegt um 40000) und demjenigen der durchgetretenen Plasmabestandteile (z.B. Albumin-Molekulargewicht: 65000). Das entscheidende Argument für die Zuverlässigkeit des PVP-Testes wurde durch den direkten Nachweis einer dem PVP-Test entsprechenden erhöhten Konzentration menschlichen Bluteiweißes im Magendarminhalt geliefert. - Bei den ^{131}Jod -PVP-Präparaten kann eine Abspaltung des $^{131}\text{Jods}$

durch Sterilisation und Lagerung stattfinden (6). Diese Präparate enthalten praktisch immer einen Teil freies ^{131}Jod , das sich anders verhält als das PVP-gebundene.

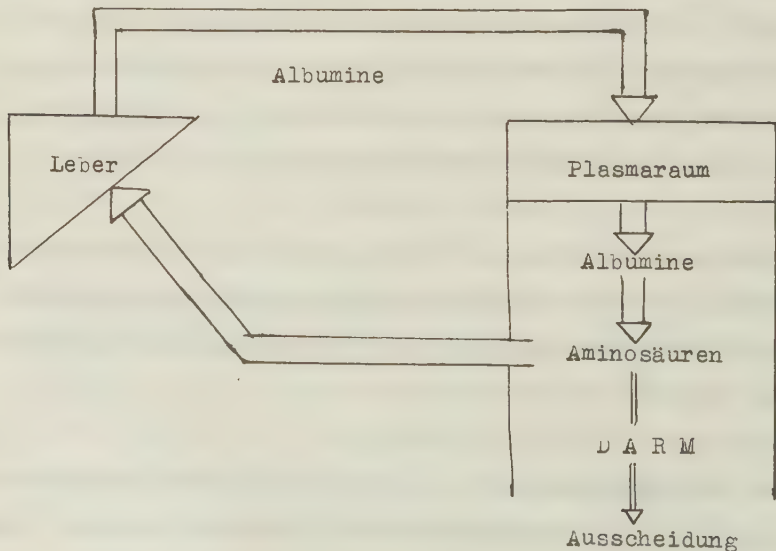
Das $^{51}\text{Chrom}$ -Albumin hat gegenüber dem ^{131}Jod -Albumin oder ^{131}Jod -PVP den Vorteil, daß nach Übertreten des $^{51}\text{Chrom}$ -Albumins aus der Blutbahn in den Magen-Darm-Trakt und nach Ablösung des $^{51}\text{Chroms}$ vom Albumin durch proteolytische Fermente das ^{51}Cr von der Magendarmschleimhaut nicht rückresorbiert wird, wie das beim ^{131}Jod der Fall ist, sondern praktisch vollständig im Stuhl erscheint (61). Freie $^{51}\text{Chrom}$ -Ionen in der Blutbahn werden nicht in den Darm ausgeschieden. Sie verlassen den Körper mit dem Urin oder werden vom RHS aufgefangen und gespeichert. WALDMANN (61) erkannte den Vorteil des $^{51}\text{Chrom}$ -Albumins für Albuminausscheidungsuntersuchungen. GRAY und STERLING (24,55) hatten schon 1950/51 Plasmaproteine mit radioaktivem Chrom markiert und erste Untersuchungen abgeschlossen, jedoch keine zufriedenstellende Übereinstimmung mit anderen vor allem immunologischen Methoden gefunden.

In dieser Arbeit wird das $^{51}\text{Chrom}$ -Albumin zu vergleichenden Albuminumsatzuntersuchungen herangezogen, da es in erster Linie exakte Daten bezüglich der Stuhlausscheidung erwarten läßt.

In der folgenden Tabelle (s. Seite 9) seien einige Autoren mit ihren Methoden zusammengestellt. Die Größe des täglichen

Albuminumsatzes bei Normalpersonen wurde mit der biologischen Halbwertszeit der markierten Substanz ausgedrückt. Die Unterschiede in den erhaltenen Halbwertszeiten beruhen wohl zum größten Teil auf unterschiedlichen Markierungsverfahren. Je länger und stärker der Markierungsprozeß vor sich geht, um so stärker wird die Denaturierung des Eiweißes. Es ergeben sich kürzere Halbwertszeiten, weil Bruchstücke von denaturiertem Albumin sofort durch den Harn ausgeschieden werden und durch Vernetzung entstandene Makromoleküle vom RHS gespeichert werden (26).

Entero-hepatischer-Serumalbumin-Aminosäure-Kreislauf nach WUHRMANN (66) (s. Seite 3)



Autor	Jahr	Methode	T/2 (Tage) (Min.-Max.)
		markierte Aminosäuren	Mittelwerte
LONDON (33)	1950	¹⁵ N-glycin, oral	20
VOLWILER (58,59)	1952	³⁵ S-Cystin, oral	17,1
NIKLAS, MAURER (39)	1953	³⁵ S-Methionin, oral	11
ARMSTRONG (67) +	1953	markiertes Hefeprotein	(15 - 20)
		³⁵ S-Hefeprotein, oral	
ARMSTRONG (67) +	1954	³⁵ S-Hefeprotein, oral	(26 - 48)
STERLING (54,55)	1951	¹³¹ Iod-Albumin, i.v.	10,5
		"	
EISENMENGER (16)	1953	"	(9,5-11,5)
BERSON (11)	1953	"	(15 - 21)
BERSON (12)	1953	"	17
DIXON et al. (67) +	1953	"	22
BLAHD et al. (67) +	1955	"	(10,3-16,5)
MARGEN et al. (36)	1956	"	(8 - 11)
VEALL, VETTER (45)	1958	"	(7 - 10)
GORDON (23)	1959	"	16
SCHWARTZ et al. (52)	1959	"	(13,3-23,9)
STERLING (67) +	1959	"	14,1
STEINFELD et al.(53)	1960	"	14,4
GROSS et al. (67) +	1960	"	11
WALDMANN (61)	1961	"	17
WOLFF et al. (65)	1962	"	22
WUHRMANN et al. (67)	1962	"	8,7
BEEKEN et al. (5)	1962	"	14,8 (12,7-18,2)
MC FARLANE (17,18)	1964	"	18,7

+) Autoren zitiert nach WUHRMANN/MÄRKI (67)

2. Theoretische Voraussetzungen

21) Der normale Albuminstoffwechsel

Einleitend soll kurz auf die Physiologie des Albumins eingegangen werden. Das Albumin hält als Eiweißkörper hauptsächlich den kolloid-osmotischen Druck im Blut aufrecht (19). Seine wasseranziehende Kraft ist beinahe dreimal so groß wie die der Globuline. Das entspricht einem Verhältnis von 45,2 zu 18,8 mm Wassersäule. Der normale Albumingehalt des Blutes beträgt 4 - 5 g/100 ml Serum. Der interstitielle Raum ist reicher an Albuminen als an Globulinen. Die kleineren Albuminmoleküle treten eher durch die Kapillarwand hindurch. Der Albumin/Globulin-Quotient beträgt im Interstitium 1,69 und im Plasma 1,28. Die Gesamteiweißkonzentration im Gewebe ist 1 g%. Der onkotische Druck (P_{onk}) läßt sich im Plasma oder im Gewebe nach folgender Beziehung ausrechnen: $P_{\text{onk}} = f_c \cdot (45,2 \cdot \text{Albumine (g\%)} + 18,86 \cdot \text{Globuline (g\%)}) \cdot \text{Temperatur}$. Darin ist f_c eine Konstante, die vom Gesamteiweißgehalt abhängt (67), und Temperatur = $\frac{T}{273,16}$. (T ist darin 273,16 Grad Celsius + 37 Grad C.) Beispielsweise ergibt ein gesunder Mensch einen onkotischen Druck im Plasma von 34,8 cm Wasser ($f_c = 1,28$ bei Gesamteiweiß von 7 g%; Albumine = 3,99 g%; Globuline = 3,01 g%; s. Kontrollperson Mül., Nr. 3). Im Gewebe läßt sich ein onkotischer Druck von 3,53 cm Wasser berechnen ($f_c = 0,88$ bei Gesamteiweiß von 1 g%; Alb. = 0,629 g%; Glob. = 0,371 g%). Der onkotische Druck im Plasma von 34,8 cm Wasser ist also nötig, um gegen den Blut-

druck Flüssigkeit im Plasma festzuhalten. Sinkt der P_{onk} im Plasma (z.B. bei einem Albumingehalt unter 2,7 g%), so kommt es zur Oedembildung. Der P_{onk} des Gewebes zeigt, daß trotz erhöhtem Albumin/Globulin-Quotient die Albumin-Konzentration im Vergleich zum Plasma gering ist.

Die zweite wichtige Aufgabe des Albumins ist seine Vehikel-Funktion für zahlreiche Stoffe wie z.B. Wasser, Ca- und Zn-Ionen, Bilirubin, Gallensäuren, Harnsäure, Vitamin C, Acetylcholin, Cholinesterase, Adenosin, Fettsäuren, Arzneimittel wie Streptomycin, Penicillin, Sulfonamide, Jodkontrastmittel und viele andere (BENNHOLD). Dabei handelt es sich um unspezifische Bindungen. Auch Stoffe, die normalerweise an spezifische Transportproteine gebunden sind, können eine unspezifische Bindung mit Albumin eingehen, wenn die Kapazität der spezifischen Transportproteine erschöpft ist oder diese fehlen (TBG-Jod (56), Transferrin-Eisen (25)).

Die dritte weniger bedeutsame Funktion des Albumins ist seine Pufferwirkung, d.h. die Aufrechterhaltung eines konstanten p_{H} -Wertes. Einen geringen Anteil leistet das Albuminmolekül neben der Alkalireserve des Blutes auch hier. - Schließlich schützt das Albumin auch noch die Erythrozyten gegen hämolytische Agentien. Außerdem hält es auch die Plasmaviskosität aufrecht (67).

Eine Hypalbuminämie wird also viele Störungen der physiolo-

gischen Verhältnisse bewirken. Wegen des erniedrigten Kapillardruckes kann es sogar zur Hypotonie kommen (BENNHOLD). Die Globuline können zwar teilweise bei einem Albuminmangel einspringen. Ein vollwertiger Ersatz der Vehikelfunktion der Albumine wird aber durch die Globuline nicht geleistet; auch ist ihr onkotischer Druck geringer (7,8,19,42).

Das Organ der Albuminsynthese im Menschen ist die Leber. Nach einem Schema von REEVE (46) geht dies folgendermaßen vor sich: Die DNS im Kern der Leberzelle bildet RNS. Diese wandert als Messenger-RNS durch die Kernmembran ins Zytoplasma und bildet dort am endoplasmatischen Retikulum mit Hilfe von Aminosäuren, die aus dem Aminosäurepool der Zelle stammen, das Albuminmolekül. Aus dem endoplasmatischen Retikulum gelangt dann das Albuminmolekül direkt in die Blutbahn. Bei einem Menschen, der sich im Albuminstoffwechselgleichgewicht befindet, bei dem also die Abbaurate gleich der Aufbaurate ist, braucht nur der Abbau bestimmt zu werden, um zu wissen, wie groß die Albuminsynthese ist. Bei einem gesunden Menschen ist auch ein Fließgleichgewicht des Albumins zwischen intra- und extravasalem Raum vorzusetzen. Im Fließgleichgewicht ("steady state") ist die Gesamtalbuminmenge und die Plasmaalbuminmenge konstant (GORDON).

Das Albumin, das aus der Leberzelle in das Blutplasma gelangt, verteilt sich sofort auf die intra- und extravasalen Räume. Hierbei ergeben sich kaum Unterschiede in der Geschwindigkeit

des Austausches zwischen Gesunden und Kranken mit Hypalbuminämie (41). Unterschiede machen sich aber bemerkbar in der Albuminmenge intra- und extravasal. Bei Aszites-Patienten macht sich die Differenz zu Gesunden in der Albuminmengeneinstellung besonders deutlich bemerkbar. Für die Einstellungszeit des "Equilibriums" kann nach BERSON (12), ROTHSCHLID (48) und STERLING (24) eine Halbwertszeit von einem halben bis zu einem ganzen Tag angenommen werden. Dabei bleiben bei Gesunden nach VEALL, VETTER (45), BAUMAN (4), BEEKEN (5) und ROTHSCCHILD (48) 30 - 40 % des Albumins intravasal. Bei Kranken mit Hypalbuminämie sinkt dieser intravasale Albuminanteil unter 30 %. JARNUM bestimmte die Menge des im Blut zirkulierenden Albumins mit 2,03 g/kg Körpergewicht sicher zu hoch, denn das sind bei einem Menschen von 70 kg Körpergewicht mit einem Plasmavolumen von 2500 ml 5,6 g/100 ml Plasma. WUHRMANN (67) gibt die zirkulierende Albuminmenge mit 1,35 g/kg Körpergewicht an (4,0 g/100 ml Plasma). Die wahre Lebensdauer der Albuminmoleküle berechnete er auf circa 22 Tage ($T/2 = 11$ Tage).

Den extravasalen Raum kann man theoretisch nach LEWALLEN (31) in fünf "Compartments" unterteilen:

1. ein Raum, der schnell Albumin aus dem Plasma und wieder zurück diffundieren läßt (Interstitium),
2. ein Raum, der langsam den Albuminaustausch aus dem Plasma und wieder zurück vor sich gehen läßt (Cutis, Muskelzellen, subcutanes Fett),

3. ein Raum, der nichtausgeschiedene Albuminabbauprodukte enthält (Aminosäurepool),
4. ein Raum, der Albumin ausscheidet (Niere bei Nephrose, Darm bei exsudativer Enteropathie),
5. ein Raum, der vorübergehend Albumin nicht mehr ins Plasma zurücktreten läßt (Exsudate, Transsudate, Aszites).

LEWALLEN nimmt an, daß der Hauptabbau des Albumins im ersten der beiden austauschenden Räume stattfindet. Das ist der Raum, der unmittelbar mit dem intravasalen Raum in ständigem, raschen Albuminaustausch steht. Nach den Zahlen von REEVE (46) entspricht die täglich ausgetauschte Albuminmenge dem extravasalen Albuminpool (s. Schema Seite 15). Bei Albuminumsatzuntersuchungen in einer kurzen Zeitspanne wird auch nur der Albuminabbau erfaßbar sein, der intravasal und im benachbarten Raum, dem ersten extravasalen "Compartment", abläuft. Der Grund dafür ist der, daß mit der Plasmaaktivitätskurve hauptsächlich das Verhalten des Albumins in diesen Räumen registriert wird. Die Rückkehr der Albuminmoleküle aus dem extravasalen Raum in den intravasalen Raum geschieht über die Lymphwege. Es ist also ein Albuminkreislauf vorhanden (s.S. 15).

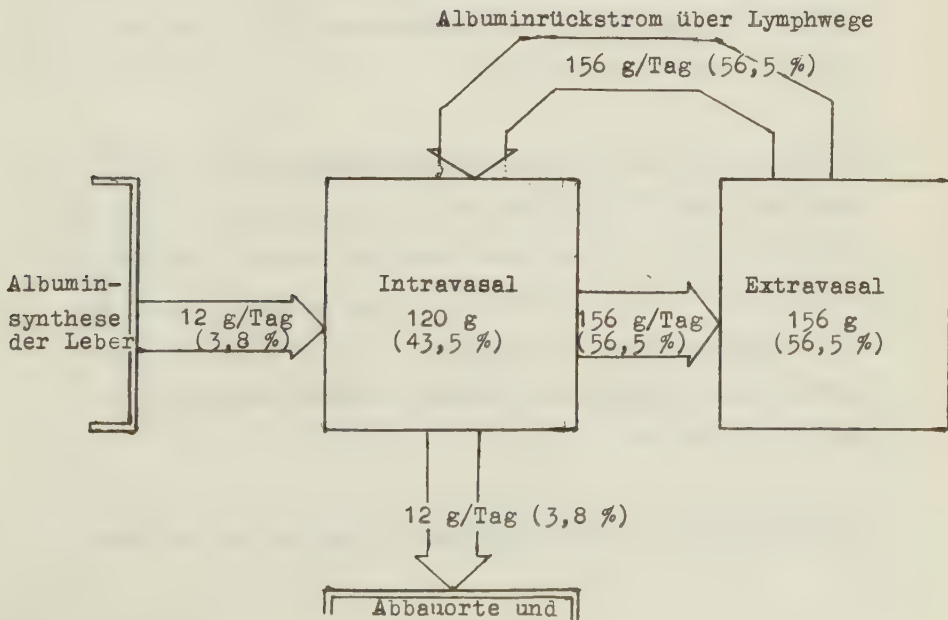
Vom Plasmaraum gelangt das Albumin auch zu seinen Abbau- und Ausscheidungsorten. Diese sind nach GITLIN und Mitarbeiter (22), MAURER (37), SCHULTZE und HUGHES (51), WETTERFORS und Mitarbeiter (57,64):

1. Hauptzellen der DrüsenSchläuche des Magens (weniger das Schleimhautepithel des Magens),

2. Epithelzellen der Lieberkühnschen Krypten des Darms,
3. RHS des gesamten Organismus,
4. Leber (Leberzellen und RHS),
5. mittleres Drittel der exokrinen Epithelzellen des Pankreas,
6. Nebenniere (Abbau in der Rinde stärker als im Mark),
7. Nieren-Tubulusepithel
8. Hypophyse (vorwiegend in der Adenohypophyse).

Diese Abbauorte sind durch autoradiographische Untersuchungen erforscht worden. Dabei fällt auf, daß die Leber zugleich Auf- und Abbauorgan für das Albuminmolekül ist (38).

Ein Schema modifiziert nach REEVE (46) möge zusammenfassend das Aufbau-, Austausch- und Abbausystem des Albumins anschaulich machen.



Umseitige Werte gibt REEVE als Normalwerte für einen 70 kg schweren Mann an. Die %-Werte beziehen sich auf das gesamte austauschbare Albumin (276 g).

Es soll im folgenden kurz dargestellt werden, welche Daten bekannt sein müssen, um die genannten Parameter zu errechnen. Zur Bestimmung des Albuminumsatzes benötigt man die biologische Halbwertszeit des Albumins im Körper. Nach intravenöser Verabreichung eines markierten Albumins kann diese aus dem Abfall der Plasmaaktivität oder aus den kumulativen Stuhl- oder Urinaktivitätskurven errechnet werden. Die $T/2$ gibt den Zeitpunkt wieder, an dem nur noch die Hälfte des intravenös gespritzten markierten Albumins im Körper bzw. im Plasma nach Einstellung eines intra-extravasalen Gleichgewichtes vorhanden ist. Der Logarithmus der im Körper verbliebenen markierten Albuminmenge ist angenähert eine lineare Funktion der Zeit.

Die Albuminabbauraten errechneten WUHRMANN/MARKI (67) und REEVE (46) mit 0,2 g/kg/Tag bei Normalpersonen. Dieses Ergebnis ist mit ^{131}Jod -Albumin gewonnen worden. Auch GORDON (23) gab als Umsatzgröße bei ^{131}Jod -Albumin-Versuchen dieselbe Größenordnung wie WUHRMANN an. Er errechnete 0,16 (0,15 - 0,18) g/kg/Tag für Normalpersonen. WOLFF (65) fand 0,14 g/kg/Tag.

Die Albuminmenge, die normalerweise täglich in den Darm

ausgeschieden werden soll, gaben BIRKE, WETTERFORS und Mitarbeiter (64) bei ^{131}Jod -Albumin-Untersuchungen mit 8 - 10 g an. Davon sollen 3 - 4 g durch die Magenwand und 6 g durch die Dünndarmwand gehen. Wenn diese täglich ausgeschiedene Albuminmenge von 9 g im Magen-Darm-Kanal auch abgebaut werden würde, was wahrscheinlich nicht der Fall ist (s. Diskussion), so würden 75 % des gesamten Albuminkatabolismus hier stattfinden bei einem nach REEVE vorausgesetzten täglichen Umsatz von 12 g bei Normalpersonen. MILLER (38) dagegen findet bei ^{131}Jod -PVP-Untersuchungen, daß gesunde Personen nur unbedeutende Mengen Albumin in den Magen-Darm-Trakt verlieren. Auf die Fehlermöglichkeiten bei der Bestimmung des Albuminverlustes durch den Darm bei Verwendung von ^{131}Jod -Albumin und ^{131}Jod -PVP wurde bereits hingewiesen.

22) Der Albuminumsatz bei Lebercirrhosen

Untersuchungen über den Albuminumsatz bei Lebercirrhosen, die mit verschiedenen Methoden durchgeführt wurden, sind seit 1950 mehrfach publiziert worden. Diese stammen hauptsächlich von LONDON (1950), STERLING (1951), VOLWILER UND Mitarbeiter (1952), EISENMENGER und SLATER (1953), VOLWILER und Mitarbeiter (1954), BAUER (1954), VOLWILER (1955), OEFF und Mitarbeiter (1956), SCHWARTZ (1958) und EGERT (1962). Die Ergebnisse ihrer Untersuchungen sollen im Folgenden beschrieben werden.

LONDON (33) errechnete 1950 bei Versuchen mit ^{15}N -Glycin, das er Kontrollpersonen und Lebercirrhose-Patienten oral gab, eine $T/2$ von 20 Tagen bei beiden Gruppen. Die Untersuchungen mit markierten Aminosäuren weisen aber methodische Mängel auf. Bei einer Gabe von markierten Aminosäuren entstehen nicht nur körpereigene, markierte Serumeiweißkörper sondern auch markierte Organeiweißkörper. Die beim Wiederabbau frei werdenden markierten Aminosäuren stehen für eine laufende Nachbildung von markierten Albuminen und Globulinen zur Verfügung. Dadurch werden die gemessenen biologischen Halbwertzeiten zu lang und haben deshalb nur die Bedeutung von oberen Grenzwerten, d.h. noch höhere Halbwertzeiten, die experimentell gefunden werden, sind in jedem Falle falsch (40).

VOLWILER (58) verabreichte 1952 drei Patienten mit vorgeschrittener Lebercirrhose und zwei Normalpersonen ^{35}S -Cystin oral, das vom Körper in Albumin eingebaut wurde. Er verglich die täglichen Umsatzraten der Patienten mit denen der Kontrollpersonen und fand bei den Cirrhose-Patienten bei einer $T/2$ von 20,6 Tagen durchschnittlich einen Wert von 3,4 % pro Tag, bei den Normalpersonen dagegen bei einer $T/2$ von 17,1 Tagen einen von 6,0 % pro Tag. Die Prozentzahl gibt an, wieviel von dem gesamten austauschbaren Albumin pro Tag abgebaut wird. Wegen der geringen Zahl der Untersuchten und der deshalb einzuräumenden Fehlerbreite glaubte er selbst, daß die Unterschiede zwischen den Lebercirrhose-Patienten und den Kontrollpersonen nicht als signifikant anzusehen sind. Er meinte, daß die bei Lebercirrhosen erscheinenden verlängerten Halbwertzeiten, die einen verminderten Albuminumsatz zum Ausdruck bringen, fälschlicherweise durch die Reutilisation des Isotops hervorgerufen seien.

VOLWILER ((60) untersuchte 1955 mit seinen Mitarbeitern erneut Lebercirrhosen und gesunde Menschen. Diesmal verwendete er außer ^{35}S -Cystin, das er oral gab, noch ^{35}S -Plasma, das er intravenös spritzte. Im Plasma waren die Proteine markiert. Genaue Bestimmungen der exakten Größen von Plasmaalbuminsynthese und Plasmaalbuminabbau sind jedoch mit diesen Methoden nicht möglich gewesen. Die Untersuchungen ergaben bei Cirrhosen verlängerte Halbwertzeiten, mit denen sich ein um 10 - 15 % verminderter Albuminabbau errechnen läßt. Seine Ergeb-

nisse sind durchschnittlich folgende:

Normalpersonen (n=10)

oral ^{35}S -Cystin (n=7) T/2: 30,5 Tage

i.v. ^{35}S -Plasma (n=3) T/2: 21,5 Tage

Lebercirrhose-Patienten (n=6)

oral ^{35}S -Cystin (n=3) T/2: 36,6 Tage

i.v. ^{35}S -Plasma (n=3) T/2: 24,5 Tage (22-26)

Kontrollversuche mit ^{131}Jod -Albumin ergaben bei Lebercirrhosen eine T/2 (slow component) von 24,9 Tagen und bei Normalpersonen eine T/2 (slow component) von 18,9 Tagen, was einer Verminderung des Umsatzes bei Lebercirrhosen um rund 25 % entspräche bei normalem Körperalbumin der Cirrhosen. Bei den Untersuchungspersonen fand VOLWILER eine große Streubreite in den Werten der erscheinenden T/2, die mit ^{35}S erhalten worden waren. Volwiler verzichtete auf die Interpretation dieser Streuwerte und damit auch auf die genaue Bestimmung der Albuminumsatzraten mit dieser Methode. Er konnte nicht sagen, wieviel % der markierten Aminosäure oder der markierten Proteine ins Albuminmolekül eingebaut wurden. Bemerkenswert war ihm, daß das gesamte austauschbare Albumin bei den Lebercirrhose-Patienten mit Hypalbuminämien in der Größenordnung der Normalwerte blieb. Es gibt also Zustände von Hypalbuminämie, bei denen das gesamte austauschbare Körperalbumin praktisch normal ist. Es befindet sich dann mehr Albumin extravasal trotz der nachgewiesenen verlängerten Halbwertszeiten. VOLWILER bekräftigte die Meinung, daß Patienten mit Hypalbuminämie bei vorgeschrittener Lebercirrhose

eine normale Synthese- und Abbaurate des Albumins haben könnten.

EISENMENGER und SLATER (16) kamen 1953 bei ihren Umsatzstudien mit ^{131}Jod -Albumin auf folgende Ergebnisse:

Normalpersonen (n=8)

T/2 (slow component): 3,5 - 11,0 Tage

Mittelwert: 8 Tage

Lebercirrhose-Patienten ohne Aszites (n=25)

T/2 (slow component): 9,5 - 11,5 Tage

Mittelwert: 10,5 Tage

Obwohl sich aus den Mittelwerten ein um rund 24 % (normales Körperalbumin vorausgesetzt) vermindelter Albuminumsatz bei Lebercirrhosen ergibt, sahen beide Forscher wegen der erheblichen Streuung der Ergebnisse keine Differenz und betrachteten die Albuminumsatzrate bei Lebercirrhosen als praktisch normal.

MILLER (38) kommt rein hypothetisch zu dem Schluß, daß unter Proteinmangelbedingungen die Stoffwechselprozesse des Auf- und Abbaus von Plasmaproteinen d.h. der Umsatz abnehmen müssen.

SCHWARTZ (bei 45) stützt diese Hypothese. Bei Versuchen mit ^{131}Jod -Albumin kommt er zu folgenden Werten:

Normalpersonen (n=9)

T/2 (slow component): 13,3 - 23,9 Tage

Mittelwert: 18,6 Tage

Albuminumsatz: 0,16 - 0,33 g/kg/Tag

Mittelwert: 0,25 g/kg/Tag

Lebercirrhose-Patienten (n=8)

T/2 (slow component): 20,5 - 28,5 Tage

Mittelwert: 23,3 Tage

Albuminumsatz: 0,05 - 0,12 g/kg/Tag

Mittelwert: 0,08 g/kg/Tag

Nach seinen Untersuchungen ergibt sich aus den mittleren Halbwertszeiten ein um 22 % vermindelter Albuminumsatz bei den Lebercirrhosen. Aus den g/kg-Werten errechnet sich sogar ein um 68 % vermindelter Umsatz, weil bei den Patienten schwerste Hypoproteinämien bei einem durchschnittlichen Körperalbumin von 145 g (Normalpersonen: 308 - 487 g) bestanden.

WOLFF (65) setzt das Absinken der fraktionierten Umsatzrate von Albumin bei Lebercirrhotikern als bekannt voraus. Durch eigene Untersuchungen mit ^{131}Jod -Albumin sichert er diese Behauptung. Bei Kranken mit intakter Leberfunktion dagegen z.B. bei exsudativer Enteropathie findet er, daß sie bei großen Albuminverlusten in der Lage sind, ihre Albuminsynthese erheblich zu erhöhen.

STERLING (54) verwendete für seine Untersuchungen an elf Patienten mit Laennec'scher Lebercirrhose ^{131}Jod -Albumin, das er intravenös spritzte. Die Fälle sind durch Laparoskopie oder Biopsien histologisch gesichert worden. Sie sind alle als typisch für eine Laennec'sche Cirrhose ausgewählt worden.

Zur Zeit der Untersuchung reichten die klinischen Erscheinungen von Symptombfreiheit ("asymtomatic") bis zum ausgeprägten Krankheitsbild ("severely ill"). STERLING fand, daß bei den Patienten eine größere biologische Halbwertszeit ($T/2 = 12,8 \pm 2,0$ Tage) und eine geringere Umsatzrate als bei den 21 Kontrollpersonen ($T/2 = 10,5 \pm 1,5$ Tage) vorhanden war. Der Umsatz war bei den Lebercirrhosen durchschnittlich um 18 % vermindert. In den Fällen, die mit einer Hypalbuminämie von weniger als 3,0 g% einhergingen, machten sich die Abweichungen von den Normalhalbwertszeiten noch deutlicher bemerkbar. Das gesamte austauschbare Albumin war bei vielen Patienten kaum niedriger als bei den Normalpersonen. Nur sehr ausgesprochene Hypalbuminämien zeigten ein vermindertes gesamtes austauschbares Albumin. STERLING setzte bei seinen Versuchen voraus, daß die Versuchspersonen sich im Stoffwechselgleichgewicht befanden. Dann ist bei Lebercirrhosen bei konstanter Hypalbuminämie der verminderte Albuminabbau gleich hoch wie die verminderte Neubildung von Albumin. Ein Albuminverlust durch Darm oder Urin lag nicht vor.

Auch noch andere Autoren (BAUER (3), OEFF (41), EGERT (15)) gaben an, daß mit zunehmender Schwere einer Lebererkrankung der Albuminauf- und -abbau immer geringer und damit der Albuminumsatz immer langsamer wird. OEFF (41) z.B. fand bei Untersuchungen mit $^{131}\text{Jod-Albumin}$:

Normalpersonen (n=12)

T/2 (slow component): 9,4 Tage

Albuminumsatz : 18,9 g/Tag (= 0,30 g/kg/Tag)

Lebercirrhose-Patienten (n=10)

T/2 (slow component): 11,8 Tage

Albuminumsatz : 10,6 g/Tag (= 0,17 g/kg/Tag)

Aus den mittleren Halbwertszeiten ergibt sich bei Lebercirrhosen ein um 7 % verminderter, aus den g/kg-Werten ein um 43 % verminderter Albuminumsatz, weil schwere Hypoproteinämien bei den Patienten vorlagen.

Zwei Gruppen von Befunden zu der Frage des Albuminumsatzes bei Lebercirrhosen konnten wir unterscheiden: LONDON (33), VOLWILER (58,60) und EISENMENGER (16) sagten, daß bei Lebercirrhosen der Albuminabbau etwa normal sei, während MILLER (38), SCHWARZ (45), WOLFF (65), STERLING (54), BAUER (3), OEFF (41) und EGERT (15) bei Lebercirrhosen einen im Vergleich zum normalen erniedrigten Albuminabbau sicher feststellten. Pathologische Verluste wurden von niemandem gefunden. Das gesamte austauschbare Albumin war immer nur bei wenigen sehr schweren Fällen reduziert.

3. Methode

31) Versuchsanordnung

Bei den vorliegenden Untersuchungen wurde $^{51}\text{Chrom}$ -Human-Albumin verwendet, das im Strahlenlabor der Firma Hoechst/Frankfurt am Main hergestellt wird. Soweit uns bekannt ist, soll dabei im Handel befindliches kristallisiertes Albumin als Ausgangsmaterial genommen werden. Das erhaltene $^{51}\text{Chrom}$ -Albumin wurde sofort nach Zusendung zu den Albuminumsatzuntersuchungen herangezogen.

Pro Patient gaben wir 100 - 120 Mikro-Curie.

Nach intravenöser Verabreichung des ^{51}Cr -Albumins nahmen wir in der ersten Stunde zwei Blutproben im Abstand von je 30 Minuten und eine weitere Blutprobe an jedem folgenden Tag ab. Die Untersuchungsdauer erstreckte sich über acht Tage. Die gespritzte Gesamtaktivität ließ sich über einen Standard berechnen, der aus der gleichen $^{51}\text{Chrom}$ -Albumin-Charge, die für die Untersuchungen verwendet wurde, hergestellt worden war.

Die Blut- und Stuhlproben wurden in einem Scintillationszähler mit Bohrloch-Kristall (1000 Scaler der Firma Tracerlab) gemessen. Die täglichen Stuhlportionen wurden in hitzestabile Porzellantiegel gefüllt und in einem Ofen bei einer Temperatur von 600 - 800 Grad Celsius verascht. Die Asche wurde in Reagenzgläser bis zur Höhe einer entsprechenden 2-ml-Plasma-Menge geschüttet. Die Asche eines Stuhles mußte

meist auf mehrere Reagenzgläser verteilt werden. Die in den Reagenzgläsern gemessenen Aktivitätsmengen eines Tages wurden addiert.

Das relative Plasma-Albumin wurde mit der Niedervolt-Papier-elektrophorese bestimmt (Gerät: Beckmann; Auswertung mit Zeiss). Die Größe des Gesamteiweißes wurde durch spektral-photometrisches Verfahren ermittelt.

32) Berechnungen

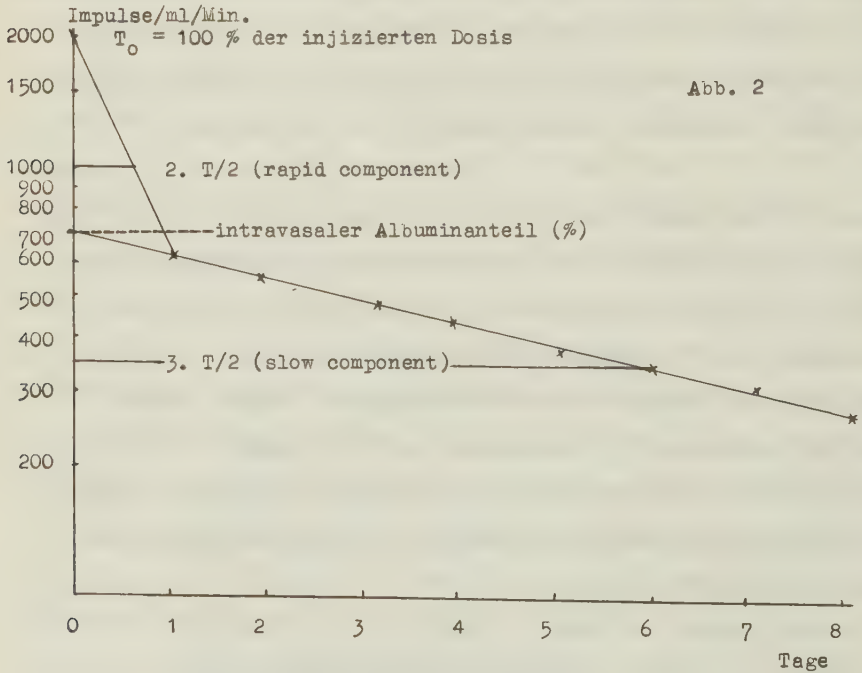
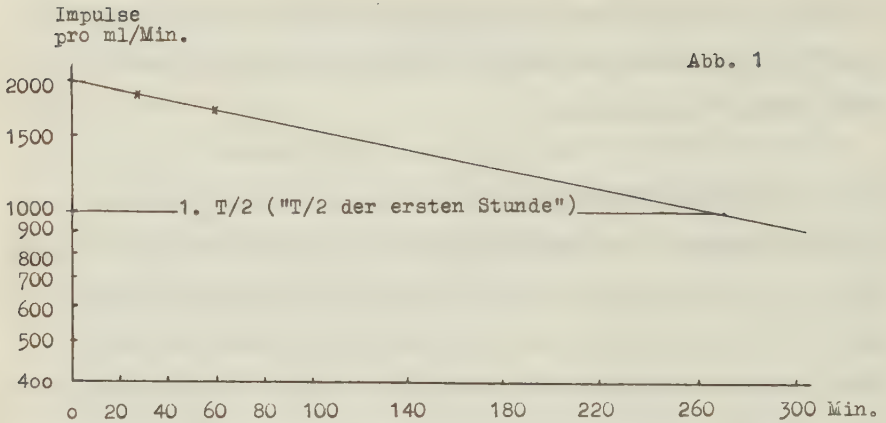
Die Blutproben der ersten Stunde ergaben den Wert für die Einstellungszeit des Albumins in dieser Zeit. Es wurde vorausgesetzt, daß sich sofort nach der Injektion das $^{51}\text{Chrom}$ -Albumin mit der ganzen Blutmenge durchmischt und daß es in den extravasalen Raum in einer bestimmten zunächst gleichbleibenden Geschwindigkeit hinüber zu diffundieren beginnt. Die gemessenen Impulse wurden in Abhängigkeit von der Zeit auf semilogarithmisches Papier aufgetragen, da das Albumin sich exponentiell ins extra-intravasale Gleichgewicht einstellt und auch exponentiell nach einer e-Funktion abgebaut wird, wie es für einen homogenen Eiweißkörper zu erwarten ist (39). Die Abszisse im gezeichneten Koordinatenkreuz war in Minuten, die Ordinate in Impulse pro ml Plasma und Minute aufgeteilt (siehe Abb. 1). Durch die Werte der ersten Stunde wurde eine Gerade gelegt, deren Extrapolation auf T_0 die Impulsmenge pro ml Plasma zum Zeitpunkt T_0 ergab.

Die Zeit, nach der von der Gesamtaktivität im Plasma nur noch 50 % nachzuweisen waren, wurde als die "T/2 der ersten Stunde" bezeichnet.

Die geradlinige Verbindung des extrapolierten T_0 -Wertes auf der Ordinate mit dem Plasmaimpuls Wert des ersten Tages nach Versuchsbeginn ergab eine neue Halbwertszeit. Diese T/2 ist ein Maß für die Geschwindigkeit, mit der sich das intra-extravasale Gleichgewicht einstellt. Nach STERLING (54) bezeichneten wir diese zweite T/2 als "T/2 (rapid component)" und gaben sie in Tagen an. Unter extravasalem Raum wurden alle die "Compartments" verstanden, die am regen Austausch der Albuminmoleküle teilnehmen.

Eine dritte Gerade wurde durch die Meßwerte des 2. - 8. Tages gelegt. Aus ihr wurde eine dritte T/2 abgelesen, die als "T/2 (slow component)" bezeichnet wurde und zur Berechnung des Albuminumsatzes herangezogen wurde. Das Verhältnis der Impulse, die am Schnittpunkt dieser Geraden mit der Ordinate (T_0) abgelesen werden konnten, zu den bereits ermittelten Impulsen zum Zeitpunkt T_0 ergab das Verhältnis des intravasalen Albumins zum gesamten austauschbaren Albumin (s. Abb. 2).

$$\frac{G}{I} = \frac{\text{Impulse } T_0 \text{ (rapid component)}}{\text{Impulse } T_0 \text{ (slow component)}}$$



Da die Umsatzrate voraussetzungsgemäß eine exponentielle Funktion in Abhängigkeit von der Zeit ist, können wir sie aus dem Verhältnis $\frac{\ln 2}{T/2}$ erhalten (65) (Umsatzrate in % = $\frac{0,693 \cdot 100}{T/2}$). Die tägliche Umsatzrate des Albumins definiert den prozentualen Anteil des gesamten rasch austauschbaren Albuminpools, der täglich durch Abbau und Ausscheidung entfernt wird. Zur Berechnung des täglichen Albuminumsatzes in Gramm oder in einer anderen Dimension ist also die Kenntnis der gesamten austauschbaren Albuminmenge nötig. Da das Verhältnis des intravasalen Albumins zum gesamtaustauschbaren Albumin ($\frac{G}{I}$) bekannt ist, genügt es, die Albuminkonzentration im Plasma z.B. durch Elektrophorese zu bestimmen, um die Menge des gesamtaustauschbaren Albumins zu berechnen.

Da Umsatzgrößen im allgemeinen vom Plasmavolumen oder vom Gesamtflüssigkeitsvolumen des Körpers abhängen, genügt es nicht, die absolute Größe des Körperalbumins in g/ml anzugeben. Es muß in Beziehung zu einer Standardgröße gesetzt werden. Meistens wird hierzu das Körpergewicht genommen und das Körperalbumin in g/kg angegeben. Da wir der Auffassung sind, daß das Blutvolumen eine engere Korrelation zur Zellmasse und Größe des Organismus aufweist als das Körpergewicht, geben wir die Albumin-Konzentration in g/Liter Vollblut an. Dieses erspart auch eine Berechnung des Plasmavolumens, da sich das Verhältnis des Plasma-Albumins zum Vollblut aus dem Hämatokrit ergibt (Formel s.S. 30).

Multipliziert man den Albumingehalt des Plasmas (g/ml) mit dem Plasmavolumenanteil (100 - Hkt) und dividiert das Ergebnis durch den prozentualen intravasalen Albuminanteil (Anteil des intravasalen Albumins am gesamten austauschbaren Albumin), so erhält man den absoluten Albumingehalt in g/ml Vollblut. Dieser Wert mal 1000 ergibt das gesamte austauschbare Albumin in g/l Vollblut.

$$\text{Gesamtes austauschbares Albumin (g/l Vollblut)} = \frac{\text{Plasmaalbumin} \cdot (100 - \text{Hkt}) \cdot 1000}{\text{intravasalen Albuminanteil}}$$

Der tägliche Albuminumsatz wird dann wie folgt berechnet:

$$\frac{\ln 2}{T/2} \cdot \text{Gesamtes austauschbares Albumin (g/l Vollblut)}$$

und erhält die Dimension g Albumin/Liter Vollblut und Tag.

Da, wie bereits erwähnt, in der Literatur die Albuminumsatzgrößen meistens in g/kg/Tag angegeben werden, berechneten wir das Körperalbumin auch in g/kg, um unsere Ergebnisse mit anderen Untersuchungen vergleichen zu können. Dabei wurde folgender Weg beschritten: Das Produkt aus Körpergewicht (kg) und einer Konstanten - bei Frauen beträgt sie 66, bei Männern 71 (Geigy-Tabelle) - ergibt die ungefähre Größe des Blutvolumens in ml/kg. Über den Hämatokrit erhält man das Plasmavolumen in ml/kg. Das Produkt aus Plasmavolumen (ml/kg) und Plasmaalbumin (g/ml) gibt den Wert des gesamten Plasmaalbumins in g/kg. Das gesamte austauschbare Körperalbumin

in g/kg errechnet sich aus dem Plasmaalbumin und dem intravasalen Albuminanteil (%).

$$\frac{\text{Plasmaalbumin}}{\text{intravas.Alb.anteil}} = \text{Körperalbumin (g/kg)}$$

Über die Impulse, die an dem jeweiligen Tag in einem ml Plasma enthalten waren, konnte anhand der im Tagesstuhl gefundenen Impulsmenge errechnet werden, wieviele ml Plasma dieser Impulszahl entsprachen bzw. wiegroß der an diesem Tag in den Darm übergetretene Albuminanteil war. Aus der bekannten Albuminmenge in einem ml Plasma wurden die Mengen Albumin in Gramm ausgerechnet, die pro Tag in den Darm ausgeschieden worden waren.

Zum Vergleich mit den Zahlen der Literatur wurde die Aktivitätsmenge, die täglich in den Stuhl ausgeschieden wurde, auch als ein prozentualer Anteil der gespritzten Gesamtaktivität angegeben.

33) Prüfung des ⁵¹Chrom-Albumin-Präparates

Um zu sehen, ob freies ⁵¹Chrom im Plasma ist, wurden die täglichen Blutproben von den Untersuchungspersonen teilweise auch dafür verwendet, um nachzuprüfen, wieviel Aktivität im Blutplasma zurückbleibt, wenn sämtliches Eiweiß ausgefällt wird. Diese Fällung geschah mit einer 20 %-igen Trichloressigsäure. Bei diesem Versuch waren die Mischungsverhältnisse folgende:

2 ml Plasma + 4 ml Aqua dest. + 4 ml 20 %-iger Trichlor-
essigsäure. Nach kräftigem Schütteln und 20 Minuten Zen-
trifugieren wurde der Überstand auf Aktivität gemessen.

1 ml Überstand entsprach einer Plasmamenge von 0,2 ml (MUL-
LER-SEIFERT). Im enteweißten Überstand fand sich keine Ak-
tivität vor während der ganzen Untersuchungsperiode. Daher
ist anzunehmen, daß das ^{51}Cr fest an das Albumin gebun-
den ist und mit ihm ausfällt. GRAY und STERLING (24) mach-
ten bei in vitro Versuchen gleiche Erfahrungen, stellten
aber bei immunologischen in vivo Untersuchungen eine gerin-
ge Elutionsrate des ^{51}Cr fest, deren Ursache sie nicht
angeben konnten.

Um zu sehen, ob freigesetztes ^{51}Cr an den Erythrozyten
haftet, wurde folgender in vitro Versuch durchgeführt: Ver-
schiedene Mengen (8 - 250 gamma) ^{51}Cr -Chlorid (3-werti-
ges Chrom) wurden zu 5 ccm Vollblut hinzugefügt. Nahezu die
gesamte Radioaktivität (94 - 99 %) blieb im Plasma und nur
unbedeutende Impulsmengen hafteten nach Waschen mit physio-
logischer NaCl-Lösung an den Erythrozyten. Ähnliche Resul-
tate sind aus der Literatur bei in vivo Markierung bekannt
(24,27). Nach intravenöser Injektion von ^{51}Cr -Chlorid
blieb die Aktivität ausschließlich im Plasma. Die Erythro-
zyten zeigten keine Aktivitätsaufnahme. Um Erythrozyten zu
markieren, muß man radioaktives Natriumchromat (6-wertiges
Chrom) $\text{Na}_2\ ^{51}\text{Cr}\ \text{O}_4$ verwenden (27).

Ferner verglichen wir 1 ml Plasmaaktivität mit einem ml Vollblutaktivität. Über den Hämatokrit wurde der Plasmaanteil in einem ml Vollblut errechnet. Es stellte sich heraus, daß keine meßbare Aktivität in den Erythrozyten vorhanden war. Die Aktivität im Vollblut entsprach der Plasmaaktivität. Auch dieses Ergebnis spricht dafür, daß das $^{51}\text{Chrom}$ mit dem Albumin einen sehr festen Komplex eingegangen ist, daß es erst durch den Albuminabbau von seinem Träger gelöst wird und dann im RHS fixiert bzw. durch Niere oder Darm ausgeschieden wird.

Schließlich wurde das $^{51}\text{Chrom}$ -Albumin in einer in den klinischen Labors routinemäßig gehandhabten Elektrophorese aufgearbeitet. Das Papierelektropherogramm zeigte deutlich den Albuminanteil an. Ein Szintigramm brachte den Beweis, daß das im elektrischen Feld gewanderte Albumin sein gebundenes $^{51}\text{Chrom}$ mitgenommen hatte. Die gesamte Aktivität saß auf der Albuminzacke. Auch wenn man einen Tropfen Plasma eines Patienten, der keine Aktivität im Blut hatte, mit einem Tropfen $^{51}\text{Chrom}$ -Albumin vermischte, wanderten beide Albumine zusammen im elektrischen Feld zum normalen Ort auf dem Papier. Die Messung zeigte die gesamte Aktivität über der normalen Albuminzacke. Diese papierelektrophoretischen Versuche sagen aber nichts darüber aus, ob das $^{51}\text{Chrom}$ -Albumin denaturiert ist. Aus der Literatur wissen wir, daß bei der üblichen Markierungstechnik das Albumin weder in der Ultrazentrifuge noch bei immunologischen Testen

grobe Veränderungen erkennen läßt (24).

4. Material und Ergebnisse

41) Kontrollpersonen

Als Kontrollpersonen standen zehn Studenten und Studentinnen im Alter von 21 - 30 Jahren für die Albuminumsatzuntersuchungen zur Verfügung. Von allen Studenten wurden die wichtigsten Laborwerte zur Kontrolle abgenommen (siehe Anhang: Tabelle 1). Blutbild und Senkung waren bei allen unauffällig. Das Gesamteiweiß reichte bei ihnen von 6,4 - 7,4 g%. Der Albuminanteil nahm dabei Werte zwischen 54 und 62 % an. Die Studenten erhielten etwa 80 Mikro-Curie ⁵¹Chrom-Albumin intravenös gespritzt. Die beiden Blutproben, die in der ersten Stunde bei ihnen im Abstand von circa 30 Minuten abgenommen wurden, ergaben eine durchschnittliche "T/2 der ersten Stunde" von 270 Minuten. Dabei wurde der niedrigste Wert bei 180 und der höchste bei 424 Minuten gefunden. Die zweite biologische Halbwertszeit der Plasmaaktivität (2. T/2) für den ersten Tag betrug durchschnittlich 0,6 Tage. Das sind rund 14 Stunden. Mit der Geschwindigkeit dieser zweiten T/2 (rapid component) stellt sich das intraextravasale Gleichgewicht für das ⁵¹Chrom-Albumin ein. Die dritte T/2 (slow component) war durchschnittlich 5,97 Tage (= rund 6 Tage) groß.

Mittelwerte der Ergebnisse der Kontrollpersonen sind in der Tabelle (Seite 36) zusammengefaßt. Die Einzelwerte der Kontrollpersonen sind in Tabelle 3 im Anhang aufgeführt.

		Mittelwerte
Gesamteiweiß	g/100 ml Plasma	7,1
Plasmaalbumin	g/ml Plasma	0,041
Intravasaler Albuminanteil	%	33,3
hieraus errechnet sich:		
durchschnittliches Körper-		
albumin	g/l Vollblut	70,7
	(g/kg)	(5,0)
Täglicher Plasmaalbumin-		
umsatz	g/l Vollblut	8,3
	(g/kg)	(0,6)
Mittlere tägliche Albumin-		
ausscheidung in den Darm	g	1,14
	(% der Dosis)	(0,2)
entspricht einem Albumin		
von	ml Plasma	34,6
4-Tage-Wert: Aktivitäts-		
ausscheidung in den Stuhl	% der Dosis	0,8

Mittelwerte der 10 Kontrollpersonen

42) Patienten

Unter den 13 Patienten, deren Albuminumsatz untersucht wurde, befanden sich:

- 11 Fälle mit Lebercirrhose, von denen 7 keinen Aszites und 4 Aszites hatten,
- 1 Fall mit chronischer rezidivierender Hepatitis,
- 1 Fall mit exkretorischer Pankreasinsuffizienz mit sekundärer Leberschädigung

In den 11 Fällen mit Lebercirrhose wurde eine große Vielfalt von Verlaufsformen, Stadien und Schweregraden dieser Krankheit zusammengefaßt. Auch fanden die Untersuchungen in den verschiedensten Behandlungsphasen statt. Der Einfluß der Medikation ist nicht immer ohne Bedeutung für den Albuminumsatz. Um die Schweregrade der Erkrankungen zu unterscheiden, wurden die hierzu in der Klinik gebräuchlichsten Kriterien benutzt. Die Lebercirrhosen wurden in erster Linie durch die Laparoskopie und die histologischen Befunde gesichert. Außerdem wurden neben den klinischen Untersuchungen die Serumlabilitätsproben, die Leberfermente und die üblichen Laborbefunde hinzugezogen. Die Gruppierung der Patienten nach dem Albuminanteil des Plasmas zeigt dabei, daß mit zunehmender Leberschädigung der Umsatz fällt. In Tabelle 2 (s. Anhang) sind die klinischen Daten der Patienten zusammengestellt.

Von den 11 Fällen mit Lebercirrhose finden die 7 Patienten

ohne Aszites und die 4 Patienten mit Aszites eine gesonderte Betrachtung. Die 4 Patienten mit Aszites weisen zusammen mit der chronischen Hepatitis (Pat. Höf., Nr. 12) einen enorm gesteigerten Albuminumsatz auf. Wahrscheinlich liegt das bei den Cirrhosen daran, daß in den Aszites Albumin abwandert, das am allgemeinen Albuminaustausch nicht mehr teilnimmt. Dieses Albumin im Aszites täuscht insofern einen erhöhten Umsatz vor; als wir ja aus der Plasmaaktivitätsschwundkurve die T/2 berechneten. Durchschnittlich beträgt der tägliche "Umsatz" bei den vier Patienten mit Lebercirrhose und Aszites 13,4 g/l Vollblut, während der Umsatz bei den anderen sieben Patienten mit Lebercirrhose ohne Aszites mit durchschnittlich 6,8 g/l Vollblut gegenüber den Kontrollpersonen (8,3 g/l Vollblut) um 18 % vermindert ist.

Dadurch, daß Albumin in den Aszites abfließt, ergibt sich bei den Lebercirrhotikern mit Aszites nicht nur ein falsch hoher Umsatz sondern auch ein falsch niedriger intravasaler Albuminanteil (20,2 %) und ein falsch großes Körperalbumin (90,0 g/l Vollblut). Der intravasale Albuminanteil beträgt bei den Lebercirrhotikern ohne Aszites 28,8 % (Kontrollpersonen: 33,3 %), das Körperalbumin ist bei ihnen mit durchschnittlich 63,1 g/l Vollblut gegenüber den Kontrollpersonen (71,2 g/l Vollblut) schwach vermindert.

Bei den Cirrhosen ohne Aszites zeigt sich im Vergleich mit

den Kontrollpersonen, daß sich der Albuminumsatz linear zum sinkenden Körperalbumin vermindert (s. Seite 45).

Die vier Patienten mit Lebercirrhose und Aszitesbildung zeigen gegenüber den Lebercirrhose-Patienten ohne Aszites (0,45 g/Tag) eine etwas vermehrte Albuminausscheidung mit durchschnittlich 0,65 g/Tag, die jedoch weit unter dem Wert bei Normalpersonen (1,14 g/Tag) liegt.

Ein Vergleich des intra- und extravasalen Albumins bei den sieben Lebercirrhose-Patienten ohne Aszites und bei den Kontrollpersonen zeigt, daß eine Verschiebung der Albumine von intra- nach extravasal bei den Patienten stattgefunden hat. Die Werte streuen aber sehr stark, so daß sicher auch andere Faktoren als das Plasmaalbumin die intra-extravasale Verteilung beeinflussen (s. Seite 48). Zugleich sind auch bei den Patienten die Gamma-Globuline vermehrt. Man könnte annehmen, daß die vermehrt vorhandenen Gamma-Globuline die Albuminmoleküle aus dem intra- in den extravasalen Raum schieben, da die etwas größeren Gamma-Globuline weniger leicht aus den Gefäßen austreten. Diese Globulinvermehrung wird von SCHEURLIN (50) als Regulationsvorgang interpretiert. Die Gamma-Globulinzunahme steht in einem linearen Verhältnis zur Albuminabnahme im Plasma (s. Seite 49). Bemerkenswerterweise liegt bei vorhandener Hypalbuminämie nur ein gering vermindertes Körperalbumin bei den Patienten vor. Das im Plasma verschwundene Albumin erscheint extravasal wieder. Der ex-

travasale Raum enthält also bei den Lebercirrhotikern mehr Albumin als bei den Kontrollpersonen. Folgendes Schema soll noch einmal diesen Sachverhalt veranschaulichen.

← Plasmaraum →		
Globuline	Gesamtaustauschbares Körperalbumin	
	33,3 %	66,7 %
	intra- sal	extravasal

Kontrollpersonen

← Plasmaraum →		
Globuline	Gesamtaustauschbares Körperalbumin	
	28,2 %	71,2 %
	intra- vasal	extravasal

Lebercirrhotiker ohne Aszites

Das Verhältnis der Albumine zu den Globulinen im Plasma bei den Kontrollpersonen beträgt etwa 60 % zu 40 % und bei den Cirrhotikern ohne Aszites etwa umgekehrt 40 % zu 60 %.

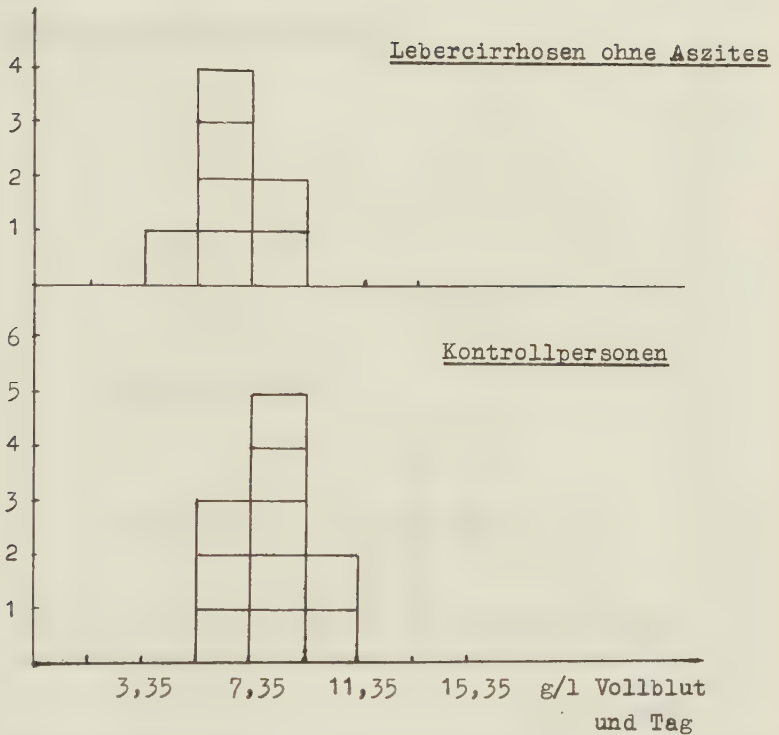
Der eine Patient mit der exkretorischen Pankreasinsuffizienz zeigte den niedrigsten Umsatz aller Patienten mit 2,8 g/l Vollblut/Tag. Er wies auch die ausgeprägteste Hypalbuminämie auf mit einem relativen Plasmaalbumin von 0,019 g/ml. Dabei errechnet sich ein onkotischer Druck im Plasma von nur 18,0 cm H₂O, der klinisch durch prä-tibiale Ödeme in Erscheinung trat.

Im Folgenden sollen die wichtigsten Ergebnisse in tabellarischen und graphischen Darstellungen zusammengefaßt werden.

		Mittelwerte Cirrhosen ohne Aszites	Mittelwerte Kontroll- personen
Gesamteiweiß	g/100 ml Plasma	7,0	7,1
Plasmaalbumin	g/ml Plasma	0,029	0,041
Intravasaler Albuminanteil	%	28,8	33,3
hieraus errechnet sich: durchschnittliches Körper- albumin	g/l Vollblut (g/kg)	63,1 (4,4)	70,7 (5,0)
Täglicher Plasmaalbumin- umsatz	g/l Vollblut (g/kg)	6,8 (0,4)	8,3 (0,6)
Mittlere tägliche Albumin- ausscheidung in den Darm	g (% der Dosis)	0,45 (0,09)	1,14 (0,2)
entspricht einem Albumin von	ml Plasma	16,7	34,6
4-Tage-Wert: Aktivitäts- ausscheidung in den Stuhl	% der Dosis	0,36	0,8

Mittelwerte der 7 Patienten mit Lebercirrhose ohne Aszites und der
10 Kontrollpersonen

Zahl der
Fälle



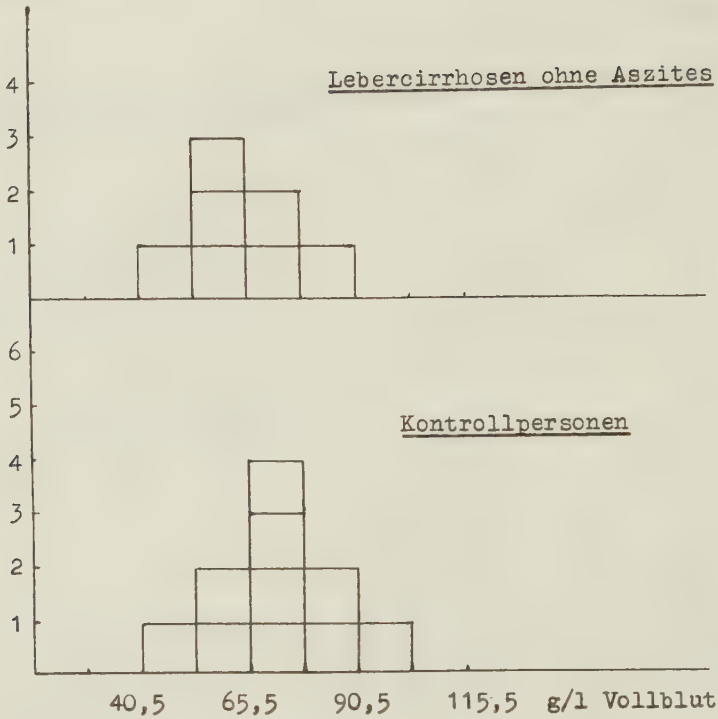
Täglicher Albuminumsatz bei 7 Patienten mit Lebercirrhose
ohne Aszites und bei 10 Kontrollpersonen

Lebercirrhosen Mittelwert : 6,8 g/l Vollblut
und Tag

Kontrollpersonen Mittelwert: 8,3 g/l Vollblut
und Tag

Zahl der

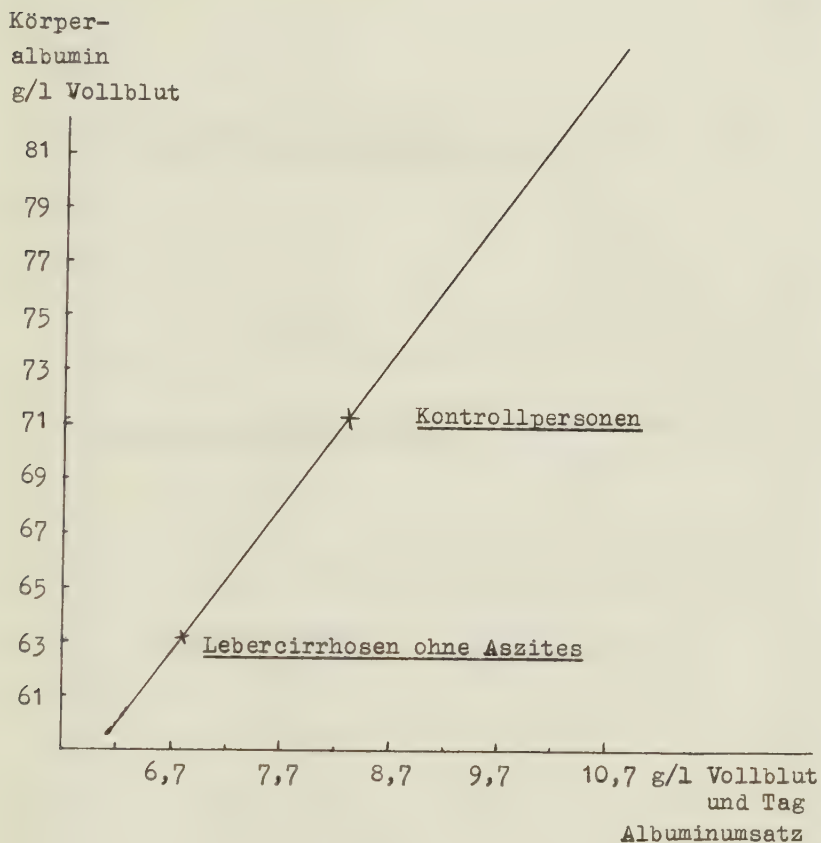
Fälle



Körperalbumin (g/l Vollblut) bei 7 Patienten mit Lebercirrhose ohne Aszites und bei 10 Kontrollpersonen

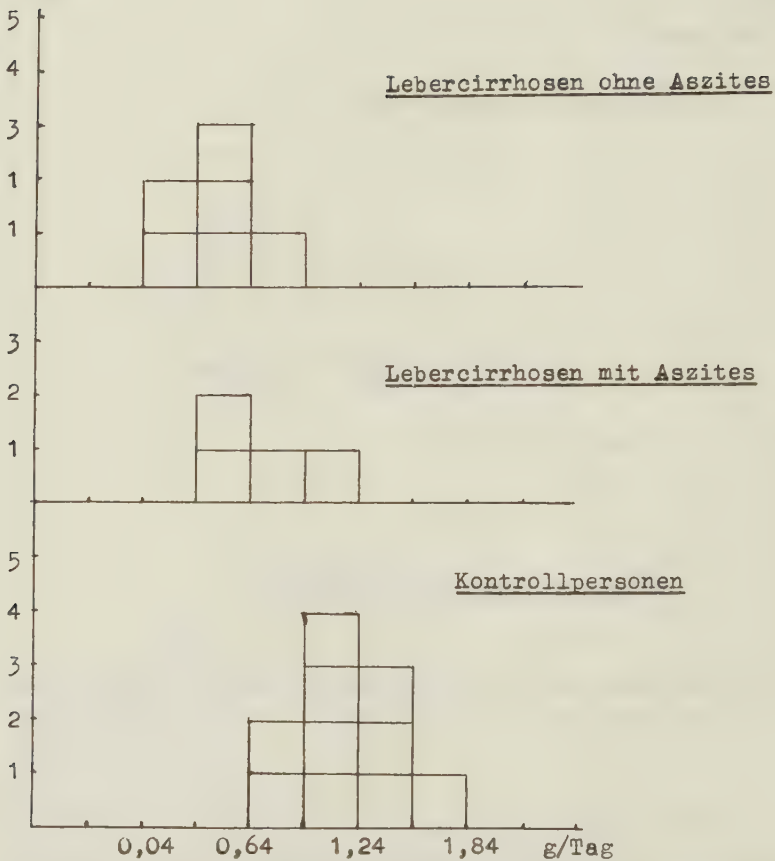
Lebercirrhosen Mittelwert: 63,1 g/l Vollblut

Kontrollpersonen Mittelwert: 71,2 g/l Vollblut



Abhängigkeit des täglichen Albuminumsatzes (g/l Vollblut und Tag) vom Körperalbumin (g/l Vollblut) bei 7 Patienten mit Lebercirrhose ohne Aszites und bei 10 Kontrollpersonen

Zahl der
Fälle



Mittlere tägliche Albuminausscheidung (g) in den Stuhl
bei 6 Lebercirrhose-Patienten ohne Aszites, bei 4 Leber-
cirrhose-Patienten mit Aszites und bei 10 Kontrollpersonen

Lebercirrhosen ohne Aszites	Mittelwert: 0,45 g/Tag
Lebercirrhosen mit Aszites	Mittelwert: 0,65 g/Tag
Kontrollpersonen	Mittelwert: 1,14 g/Tag

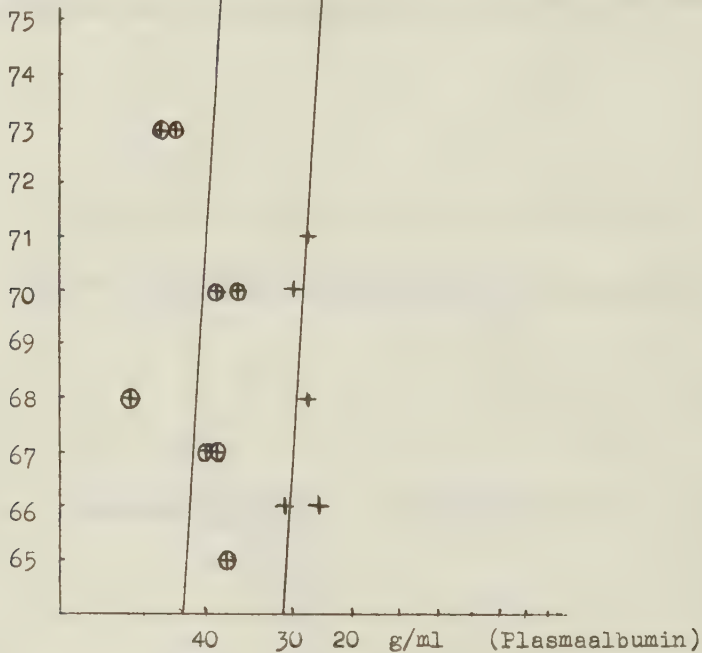
Zahl der
Fälle



Albuminausscheidung ausgedrückt in ml Plasma bei 6 Lebercirrhose-Patienten ohne Aszites, bei 4 Lebercirrhose-Patienten mit Aszites und bei 10 Kontrollpersonen

Lebercirrhosen ohne Aszites	Mittelwert:	16,7 ml/Tag
Lebercirrhosen mit Aszites	Mittelwert:	21,9 ml/Tag
Kontrollpersonen	Mittelwert:	34,6 ml/Tag

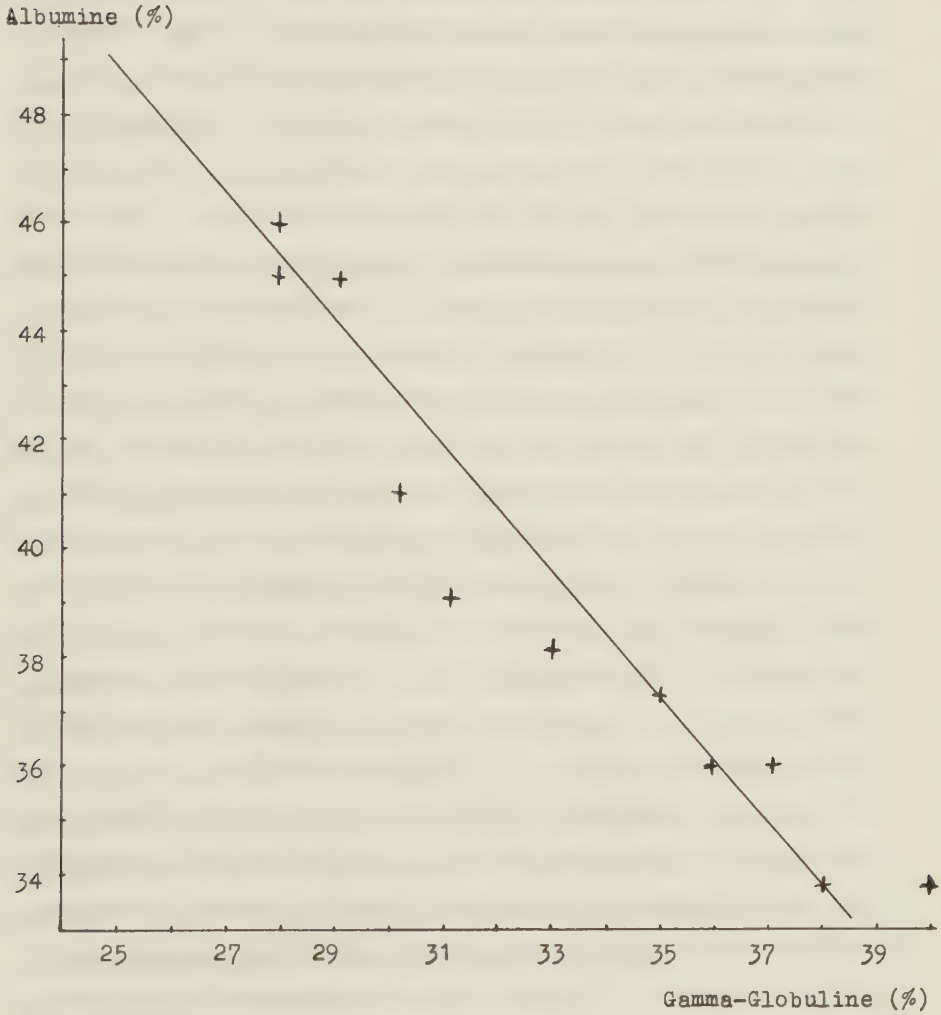
extravasales
Albumin %



Verhältnis von Plasmaalbumin (g/ml) zu extravasalem
Albuminanteil (%) bei 7 Lebercirrhose-Patienten ohne
Aszites und bei 10 Kontrollpersonen

+ = Lebercirrhose-Patienten ohne Aszites: - - - - -

⊕ = Kontrollpersonen: —————



Verhältnis von Albumin zu Gamma-Globulin im Plasma bei
allen Patienten mit Lebercirrhose

5. Diskussion der Methode.

Bisher sind Albuminumsatzuntersuchungen mit ^{51}Cr -Albumin noch nicht in der Literatur beschrieben worden, weil noch zu wenig experimentelle Erfahrungen mit dieser Substanz vorlagen. Einige Fehlerquellen, die z.B. beim Arbeiten mit ^{131}J -Albumin auftreten, fallen bei Untersuchungen mit ^{51}Cr -Albumin weg. Die beim Jod gesicherte Rückresorption nach Ausscheidung und enzymatischer Auflösung des ^{131}J -Albumins im Darm ist beim Chrom nicht vorhanden (WALDMANN (61)). Wenn der Albuminträger verdaut wird, erscheint das Chrom im Stuhl. SCHULTZE und HUGHES (51) nehmen an, daß ein Teil des beim Abbau der markierten Eiweiße freiwerdende Chrom sich mit dem in unmittelbarer Nähe befindlichen Zelleiweiß verbindet. Dabei erhebt sich die Frage, wieviel Chrom vom Darmepithel zurückgehalten wird. WALDMANN (61) fand bei acht Kontrollpersonen nach oraler Gabe von ^{51}Cr -Albumin (10 - 20 mikro-Curie) in vier Tagen 93 - 98 % der gegebenen Dosis im Faeces. Man kann annehmen, daß höchstens 2 - 7 % der gegebenen Dosis in vier Tagen im Magen-Darm-Trakt "hängenbleiben". Die bei unseren Untersuchungen angegebenen Werte für die in den Darm ausgeschiedenen Albuminmengen in Gramm sind demnach untere Grenzwerte. Auch bei einer rechnerischen Erhöhung der Stuhlimpulse von vier Tagen um 2 - 7 % würden unsere Normalwerte unter denen von WETTERFORS und Mitarbeitern (57,64) gewonnenen liegen. Allerdings bestimmte WETTERFORS bei ^{131}J -Albumin-Untersuchungen die Jodimpulse in Proben von Magen- und Dünndarmsaft und berechnete hieraus die Tagesausscheidung. Bekanntlich

wird jedoch auch freies Jod, das beim Albuminmetabolismus im Körper entsteht, von der Magen- und Darmschleimhaut sezerniert, wenn es nicht von der Schilddrüse aufgenommen wurde, diese also zuvor mit genügend Jod abgedeckt wurde. Die Albuminausscheidung in den Darm gewann WETTERFORS also nicht wie wir durch quantitative Stuhlsammlung.

Unsere Methode für Albuminumsatzuntersuchungen mit $^{51}\text{Chrom}$ -Albumin sieht für alle Untersuchungspersonen die gleichen experimentellen und rechnerischen Bedingungen vor. Sie berechtigt also in jedem Falle, Vergleiche der Ergebnisse der Patienten mit denen der Kontrollpersonen zu ziehen. Die Methode begnügt sich mit nur einer Kurve: der Plasmaaktivitätsschwundkurve. Es wurde dabei entsprechend der Literatur (17,20) vorausgesetzt, daß der Plasmaalbuminschwund ein Spiegel für den Albuminumsatz im Körper ist. Strömt Albumin aus dem Plasma zu seinen Abbauorten, so fließt im "steady state" prozentual gleich viel Albumin aus dem extravasalen Raum in die Blutbahn nach (18,20,31). Das abgebaute Albumin wird durch neugebildetes ersetzt, so daß das intra-extravasale Gleichgewicht aufrecht erhalten werden kann. Aus der großen Anzahl von Albuminmolekülen wird pro Tag ein prozentual gleicher Anteil abgebaut.

STERLING (55) machte allerdings die Beobachtung, daß sich $^{51}\text{Chrom}$ -Albumin in vivo und in vitro nicht gleich verhält. Er fand in Tierversuchen eine Diskrepanz zwischen radioaktiven und immunologischen Ergebnissen bei ^{51}Cr -Albumin-Untersuchungen; außerdem stellte er eine verkürzte Lebens-

zeit des ^{51}Cr -Albumins gegenüber dem ^{131}Jod -Albumin fest, ohne eine Ursache hierfür angeben zu können. - Die $T/2$ -Verkürzung des ^{51}Cr -Albumins kann durch Denaturierung des Eiweißmoleküls bei der Markierung und/oder durch Elution des $^{51}\text{Chroms}$ vom Albumin hervorgerufen worden sein. Bei unseren Untersuchungen konnten wir die Stärke der Denaturierung und die Größe der Elution beim ^{51}Cr -Albumin nicht nachprüfen. Bei Erythrozyten-Lebenszeit-Bestimmungen fanden HEIMPPEL und Mitarb. (27) in Übereinstimmung mit der Literatur eine langsame Chromelution in vivo von täglich 1 %. Vielleicht kann man beim ^{51}Cr -Albumin eine etwa gleich hohe Chromelution wie bei den mit $^{51}\text{Chrom}$ markierten Erythrozyten annehmen. Sicherlich spielen für unsere gefundenen zu kurzen Halbwertszeiten Denaturierung und Elution auch eine Rolle. Trotzdem sind unsere Ergebnisse, wie noch gezeigt wird, in Übereinstimmung mit der Literatur, wenn man von der $T/2$ als absoluter Zahl absieht.

Bei der Berechnung des Plasmaalbuminumsatzes und des Gesamt-Körper-Albumins ist zu fragen, wie genau die Ergebnisse sind, die unsere Methode dabei liefert. Der Plasmaalbuminumsatz ergibt sich aus der 3. $T/2$ (slow component). Der Aktivitätsschwund aus dem Plasma ist von Tag zu Tag prozentual gleich. Die acht Blutproben-Werte liegen also auf semilogarithmischen Papier auf einer Geraden, aus der genau diese 3. $T/2$ abgelesen werden konnte. Etwas ungenauer sind dagegen die Werte, die wir bei der Berechnung des Körperalbumins erhalten. Das Kör-

peralbumin läßt sich errechnen, wenn man den prozentualen Anteil des intravasalen Albumins kennt. Diese Albumingröße wurde durch Extrapolation gewonnen. Ebenso wurde die injizierte Dosisgröße durch Extrapolation auf T_0 festgestellt. Die ausgeschiedene Aktivitätsmenge wurde nach Berechnung der gespritzten Gesamtaktivität über einen Standard in Prozent von dieser angegeben. Dieser Wert ist daher genau, auch weil die gesamte Aktivität im Stuhl während der Untersuchungsphase registriert wurde. Die tägliche Aktivitätsausscheidung in den Stuhl variiert zwar stark durch die verschiedenen großen Faecesmengen, die bald mehr bald weniger im Colon eingedickt werden durch Wasserentzug. Die durchschnittliche tägliche Aktivitätsausscheidung ergab sich aber aus der während der ganzen Untersuchungsperiode gesammelten Stuhlaktivität, die durch die Tageszahl der Untersuchungszeit dividiert wurde.

Auf Außenmessungen über Leber, Milz und Beckenkamm wurde verzichtet. Das Albumin, das in diesen Teilen des RHS abgebaut wird, ist ja am Albuminschwund aus dem Plasma zu erkennen. Ebenso verzichteten wir auf Aszitespunktionen und auf das Sammeln von Urin. Das Albumin im Aszites schätzten wir aus der Differenz zwischen dem Umsatz der Cirrhotiker ohne Aszites und dem Umsatz der Kontrollen (s. Seite 56). - Im Urin wird zwar laufend freigesetztes ⁵¹Chrom ausgeschieden. Dies erfolgt aber nicht quantitativ. Bei keinem der Untersuchungspersonen lag eine Albuminurie vor.

6. Diskussion der Ergebnisse

Bei unseren Untersuchungen berücksichtigten wir, daß einige Lebercirrhose-Patienten Aszites hatten und trennten sie von den übrigen Lebercirrhose-Patienten ohne Aszites. Bei einem Vergleich der Ergebnisse der Patienten ohne Aszites mit denen der Kontrollpersonen fiel auf: Ihr Albuminumsatz war mit durchschnittlich 6,8 g/l Vollblut und Tag gegenüber dem bei Kontrollpersonen mit durchschnittlich 8,3 g/l Vollblut und Tag um 18 % vermindert. Entsprechende Ergebnisse finden sich mit ¹³¹Jod-Albumin in der Literatur (16,45,54,60). Wir erklären diesen verminderten Albuminabbau bei Lebercirrhosen ohne Aszites dadurch, daß durch den Leberschaden die Syntheserate gesunken ist. Die geschädigte Leberzelle synthetisiert weniger Albumin. Von daher resultiert auch eine Hypalbuminämie. Im Stoffwechselgleichgewicht ist die Syntheserate gleich der Abbaurate. Der Umsatz gibt diese Größe an. Die Umsatzrateverminderung beträgt bei den Cirrhotikern ohne Aszites gegenüber den Kontrollpersonen nur 9 %, da bei der Berechnung der Umsatzrate (% vom gesamten austauschbaren Albumin) pro Tag das gering verminderte Gesamtaustauschbare Albumin der Patienten nicht miteinbezogen wird (Umsatzrate bei den Patienten ohne Aszites: 10,8 %/Tag; Kontrollen: 11,8 %/Tag).

Die mittlere tägliche Albuminausscheidung in den Stuhl ist bei den Patienten ohne Aszites durchschnittlich 0,45 g (4-Tage-Stuhl: 1,7 g) und bei den Kontrollpersonen 1,14 g (4-Tage-Stuhl: 4,6 g) groß. Dieser Unterschied läßt auf ein vermindertes Hindurchtreten der Albuminmoleküle ins Darmlumen bei

den Patienten schließen. Dies ist insofern erstaunlich, als bei ihnen ein erhöhter Pfortaderdruck und infolge der Hypalbuminämie eine verminderte osmotische Resistenz vorliegt. Von den Herzkranken mit Einflußstauung ist dagegen bekannt, daß sie vermehrt Albumin verlieren (14). Die Albuminausscheidung von 0,45 g pro Tag entspricht dem Albuminanteil von 16,7 ml Plasma pro Tag, bei den Kontrollpersonen entspricht die Albuminausscheidung von 1,14 g/Tag dem Albuminanteil von 34,6 ml/Tag. Der ausgeschiedene Albuminanteil bei unseren Patienten vermindert sich, wenn die Albuminkonzentration im Plasma fällt. Dies ist zu erkennen an der errechneten ml-Plasma-Ausscheidung.

Anders verhalten sich nun die vier Lebercirrhose-Patienten mit Aszites. EISENMENGER (16) nimmt an, daß intraperitoneal kein Albumin abgebaut wird. Der Aszites ist Teilursache für die Hypalbuminämie. Die Patienten wurden alle nicht punktiert. Nach dem Modell von LEWALLEN (31,32) findet zwischen Peritonealraum und Blutbahn nur langsam ein Rückaustausch des Albumins statt. EISENMENGER (16) verabreichte Lebercirrhose-Patienten mit Aszites intraperitoneal ¹³¹Jod-Albumin. Es dauerte länger als 14 Tage, ehe sich ein intra-extravasales Gleichgewicht eingestellt hatte. Der Aszites täuscht also durch seinen Albuminentzug im Plasma eine erhöhte Umsatzrate vor. Die Plasmaalbuminschwundkurve gibt in diesen Fällen nicht den Albuminumsatz wieder. Man kann schätzen, wieviel Albumin täglich in den Aszites abwandert, wenn man

die Umsatzrate der Cirrhotiker ohne Aszites zum Vergleich heranzieht. Es ergibt sich eine Differenz von 6,8 g/l zu 13,4 g/l = 6,6 g/l, das entspricht rund 30 g Albumin, die pro Tag in den Aszites abwandern. Wegen dieses Eiweißreichtums des Aszites wird heute in der Klinik nur noch in den seltensten Fällen Aszites punktiert; er wird vielmehr mit Diuretika behandelt.

Die mittlere tägliche Albuminausscheidung in den Darm ist bei den Patienten mit Aszites mit durchschnittlich 0,65 g (4-Tage-Stuhl: 2,5 g) etwas höher als bei den Patienten ohne Aszites (0,45 g/Tag; 4-Tage-Stuhl: 1,7 g) aber immer noch deutlich niedriger als bei den Kontrollpersonen (1,14 g pro Tag; 4-Tage-Stuhl: 4,6 g). Dies möchten wir auf eine gegenüber den anderen Cirrhose-Patienten ausgeprägtere Pfortaderstauung vielleicht mit zusätzlicher Rechtsinsuffizienz des Herzens und eine schwerere Hypalbuminämie zurückführen.

Beim Patienten Höf. (Nr. 12) lag neben einer chronischen Hepatitis ein akuter Infekt der Gallenwege vor, bei dem man eine Albuminumsatzerhöhung erwarten darf; denn bei elf Patienten mit entzündlichen Prozessen, bei denen parallel zu dieser Arbeit Umsatzstudien mit ^{51}Cr -Albumin gemacht wurden, ergaben sich allgemein Albuminumsatzsteigerungen bei Infekten. Nach WUHRMANN (67) benötigt der Körper bei der Infektabwehr Aminosäuren-Baumaterial für die Gamma-

Globulin-Synthese. Hierfür werden vermutlich Albumine vermehrt abgebaut. Bei Höf. ist therapeutisch Decortin gegeben worden. Es ist bekannt, daß unter Corticosteroid-Gaben durch vermehrten Katabolismus der Albuminumsatz gesteigert wird (45,47). Der enorm gesteigerte Albuminabbau bei Höf. (17 g/l Vollblut und Tag) dürfte also durch Infektabwehr und Corticosteroid-Therapie hervorgerufen worden sein. Seine Daten wurden bei der Auswertung des Albuminumsatzes bei Lebercirrhosen nicht berücksichtigt. Bei Höf. fällt außerdem ein sehr geringer intravasaler Albuminanteil bei einem übernormalen Körperalbumin auf. Corticoid bedingte Veränderungen des Plasmavolumens dürften hier ebenfalls eine Rolle gespielt haben.

Beim Patienten Loh. (Nr. 13) mit exkretorischer Pankreasinsuffizienz lag ein "Mal-Absorptions-Syndrom" vor. Hierdurch kam es trotz intakter Leber durch den Bausteinmangel zu einer verminderten Albuminsynthese. Der niedrige Umsatz (2,8 g/l Vollblut und Tag) zeigte, daß dies die Ursache der Hypalbuminämie (0,019 g/ml) war, da eine vermehrte Ausscheidung durch Stuhl oder Harn nicht nachgewiesen werden konnte.

Der Vergleich der Ergebnisse der Umsatzstudien mit ⁵¹Chrom-Albumin mit Ergebnissen, die durch andere Methoden wie z.B. ¹³¹Jod-Albumin gewonnen wurden, ist nur mit Einschränkungen möglich. Mit unseren gemessenen Albuminumsatzgrößen bei Kontrollpersonen liegen wir deutlich über den bisher in der Li-

teratur bekannt gewordenen Werten. Unsere Albuminumsatzgröße für Kontrollpersonen betrug umgerechnet 0,6 g/kg/Tag.

In der Literatur wurde sie angegeben bei:

		Min. - Max.
WOLFF (65)	mit 0,14 g/kg/Tag	
GORDON (23)	" 0,16 "	(0,15 - 0,18)
WALDMANN (62)	" 0,16 "	(0,16 - 0,20)
SCHWARTZ (52)	" 0,16 "	(0,16 - 0,33)
REEVE (46)	" 0,17 "	
JARNUM (52)	" 0,17 "	(0,17 - 0,24)
MARGEN (36)	" 0,18 "	
BEEKEN (5)	" 0,20 "	
WUHRMANN (67)	" 0,20 "	(0,14 - 0,25)

Die Ergebnisse aller dieser Forscher rangieren also zwischen 0,14 und 0,33 g/kg/Tag für Normalpersonen. Diese niedrigen Umsatzraten sind alle mit ^{131}Jod -Albumin bestimmt worden. Es ist möglich, daß in einem Teil der Fälle rückresorbiertes ^{131}Jod längere Halbwertszeiten hervorruft. Die Halbwertszeiten für ^{131}Jod -Albumin liegen in der Literatur hauptsächlich zwischen 10 und 20 Tagen (s. Seite 9). Unsere mit $^{51}\text{Chrom}$ -Albumin gemessenen Halbwertszeiten bewegen sich um 6 Tage herum. Ursachen für diese relativ zu kurzen Halbwertszeiten des ^{51}Cr -Albumins wurden bereits diskutiert (s. Seite 52). WUHRMANN kommt allerdings mit seinen mit ^{131}Jod -Albumin gemessenen Halbwertszeiten von 5,8 - 11,7 Tagen unseren sehr nahe.

HEINRICH (26) betont, daß das ^{51}Cr -Human-Albumin schon vor seiner Markierung durch die Aussalzung aus menschlichem Blutplasma und durch Kristallisation z.T. denaturiert ist, so daß man es für Umsatzuntersuchungen quantitativer Art nur bedingt verwenden soll. Bei den vergleichenden Untersuchungen von Lebercirrhose-Patienten und Gesunden fallen diese Einschränkungen jedoch nicht so sehr ins Gewicht.

Die Umsatzraten (g/Tag) sind bei uns wegen der insgesamt kürzeren Halbwertszeiten wesentlich höher als in der Literatur. Dort werden sie durchschnittlich mit 10 - 15 g/Tag angegeben, während wir für die Normalpersonen einen Umsatz von 41 g/Tag durchschnittlich errechneten.

Auch über die erste und zweite $T/2$ finden wir in der Literatur Belege. BERSON (11,12) gibt für die erste $T/2$ ("T/2 der ersten Stunde") 180 Minuten, ROTHSCCHILD (49) 180 - 300 Minuten an. Beide experimentierten mit ^{131}I -Albumin. Bei unseren Kontrollpersonen liegt diese erste $T/2$ bei 270 Minuten. - Die zweite $T/2$ (rapid component) ist bei BERSON und ROTHSCCHILD 24 Stunden, bei STERLING (55) 12 Stunden und bei uns 14,4 Stunden groß. Für die Einstellungszeit des "Equilibriums" kann also in Übereinstimmung mit der Literatur eine Halbwertszeit von einem halben bis zu einem ganzen Tag angenommen werden.

Wenn wir unsere Albuminumsatzergebnisse der Lebercirrhose-

Patienten ohne Aszites mit den Ergebnissen der Literatur vergleichen, ergibt sich folgendes: Die Umsatzverminderung bei unseren Patienten erklären wir durch den Leberschaden und die dadurch hervorgerufene Hypalbuminämie. Auch SCHWARTZ, STERLING, OEFF und EGERT fanden den Albuminabbau bei Lebercirrhotikern im Vergleich zu Normalpersonen erniedrigt. Dagegen nahmen VOLWILER, EISENMENGER und Mitarbeiter wegen der Streuung ihrer Ergebnisse keine Umsatzverminderung bei Lebercirrhotikern an, obwohl sich auch bei ihnen aus den Mittelwerten der T/2 ein um rund 25 % erniedrigter Albuminumsatz bei Lebercirrhotikern errechnen läßt. Im Grunde genommen bestehen also bei den verschiedenen Forschern keine Differenzen in den Ergebnissen ihrer Albuminumsatzuntersuchungen bei Lebercirrhosen. LONDON darf wegen seiner unzureichenden Methode hier nicht berücksichtigt werden.

Die mittlere tägliche Albuminausscheidung in den Darm wurde für unsere Kontrollpersonen mit nur 1,14 g errechnet. Bei WETTERFORS und Mitarbeitern (57,64) findet sich bei Untersuchungen mit ^{131}Jod -Albumin eine tägliche Albuminausscheidung in den Darm von 8 - 10 g. Das Albumin wurde in Proben von Magensaft und Dünndarmsekreten durch Papierelektrophorese, Immunoelktrophorese und durch Präzipitation nach Ouchterlony quantitativ nachgewiesen. Durch Multiplikation mit der Tagesproduktion dieser Sekrete wurde die täglich in das Lumen des Magen-Darm-Traktes ausgeschiedene Albuminmenge errechnet. Ein Vergleich der Ergebnisse ist bei dieser völlig anderen Technik also nicht möglich. Die von uns errechneten

1,14 g geben eine untere Grenze an, denn ein bestimmter, kleiner Prozentsatz des im Darmlumen vom Albumin gelösten ^{51}Cr wird an dem Protein des Schleimhautepithels festgehalten (51). Dieser Prozentsatz beträgt nach den Versuchen von WALDMANN jedoch höchstens 7 % der in vier Tagen ausgeschiedenen Aktivität (61).

Die Aktivitätsausscheidungen in den Stuhl pro Tag für Normalpersonen fallen bei vielen Untersuchern unabhängig von der Methode unter 1 % der Dosis. BARANDUN und Mitarb. (2) fanden bei ^{131}Jod -PVP-Versuchen in vier Tagesstuhlkollektionen bei einem normalen Kind bis zu 1 % der verabreichten Dosis. PARKINS (44) sammelte bei ^{131}Jod -Albumin-Untersuchungen in vier Tagen weniger als 5 % der gegebenen Dosis im Stuhl ohne Verwendung von Ionenaustauschern. STEINFELD und Mitarbeiter (53) fanden mit ^{131}Jod -Albumin 0,1 - 1,0 % der Dosis im Tagesstuhl. WALDMANN (61) kommt bei ^{51}Cr -Albumin-Untersuchungen auf durchschnittlich 0,23 % (0,06 - 0,63 %) der Dosis in vier Tagesstuhlkollektionen. Unsere gemessenen Aktivitätsausscheidungen pro Tag (0,2 % der Dosis; 4-Tage-Stuhl: 0,8 %) liegen also in der Größenordnung der von WALDMANN angegebenen Werte, der als Einziger mit ^{51}Cr -Albumin bei Ausscheidungsuntersuchungen gearbeitet hat.

Im Vergleich mit den Lebercirrhosen ist zu fragen, warum bei ihnen trotz erhöhten Pfortaderdruckes die Aktivitätsausscheidung vermindert ist. Vergleichen wir noch einmal, in wieviel

ml Plasma das im Stuhl gefundene Albumin enthalten war, so finden wir bei den Cirrhotikern 16,7 ml gegenüber 34,6 ml bei den Kontrollen. Dies spricht dafür, daß der Albuminverlust ein konzentrationsabhängiger Vorgang ist. Wenn die Zahlen von WETTERFORS stimmen, gelangen täglich 8 - 10 g Albumin in den Darm, wovon jedoch nach unseren Untersuchungen und WALDMANN's nur etwa 1 g im Stuhl ausgeschieden werden. 80 - 90 % des Albumins müßten also als intaktes Molekül rückresorbiert werden. Daß diese Rückresorption bei Hypalbuminämie relativ erhöht ist, wäre einleuchtend. Möglicherweise ist zusätzlich die Sekretion des Albumins auch konzentrationsabhängig. Der Enterohepatische Kreislauf des Albumins (s. S.8) wäre dann als reduziert anzusehen. Beide Hypothesen würden jedenfalls die verminderten Albumin-Verluste im Darm bei Cirrhotikern erklären.

Das bei uns gefundene durchschnittliche gesamte austauschbare Albumin von 5,0 g/kg bei Normalpersonen entspricht den Werten anderer Autoren wie z.B. bei SCHWARTZ (52) mit 3,6 - 5,6 g/kg oder bei BAUMAN (4) mit 4,4 g/kg. Ebenso stimmen in etwa die Normalwerte für den intravasalen Albuminanteil mit der Literatur überein. Wir bestimmten ihn mit durchschnittlich 33,3 %. WOLFF gibt ihn mit 37 %, BAUMAN mit 34,8 %, BEEKEN mit 35,7 %, VEALL und VETTER mit 29,5 % und ROTHSCCHILD mit 40 % an. Dieser Anteil ist bei Lebercirrhosen erniedrigt. Die Gamma-Globulinzunahme dürfte durch Verdrängung der kleineren Albuminmoleküle nach extravasal hier eine Rolle spielen.

Durch Abstrom des Albumins in den Aszites ist bei Lebercirrhosen mit Aszites der intravasale Albuminanteil mit 20,2 % noch geringer als bei Lebercirrhosen ohne Aszites (28,8 %).

Tabelle 5 zeigt alle Mittelwerte bei den Kontrollpersonen und den Patienten mit Lebercirrhose. Die Werte von F. LINDEMANN, der mit der gleichen Methode Patienten mit entzündlichen Prozessen und Tumoren untersuchte, sind ebenfalls in diese Tabelle aufgenommen worden. Ein gesondert aufgeführter Patient mit "exsudativer Enteropathie" fällt durch seinen hohen Albuminverlust auf.

7. Zusammenfassung

1. Bei 11 Patienten mit Lebercirrhose, davon 7 ohne Aszites und 4 mit Aszites, sowie bei 10 Kontrollpersonen sind Albuminumsatz- und Albuminausscheidungsuntersuchungen mit $^{51}\text{Chrom}$ -Human-Albumin (Hoechst/Frankfurt) nach intravenöser Applikation gemacht worden.

2. Im Vergleich mit den Kontrollpersonen (8,3 g/l Vollblut und Tag) war der Albuminumsatz bei den Patienten ohne Aszites (6,8 g/l Vollblut und Tag) um 18 % vermindert. Die verminderte Albuminproduktion der cirrhotisch geschädigten Leber konnte an diesem deutlich verminderten Albuminumsatz erkannt werden. Bei den Patienten mit Aszites konnte der Umsatz nicht bestimmt werden, da ein Teil des Albumins in den Aszites abströmt, wodurch ein scheinbar erhöhter Umsatz vorgetäuscht wird.

Bei allen Patienten bestand eine Hypalbuminämie. Das Plasmaalbumin betrug durchschnittlich 0,027 g/ml gegenüber 0,041 g/ml bei den Kontrollpersonen. Das Gesamtaustauschbare Albumin war jedoch mit 67 g/l Vollblut gegenüber 71,1 g/l Vollblut bei den Kontrollpersonen nur gering vermindert. Der intravasale Albuminanteil betrug bei den Patienten ohne Aszites 28,8 %, bei den Kontrollen 33,3 %. Es wurde dargelegt, daß die Hypalbuminämie bei Lebercirrhotikern hauptsächlich durch eine Verschiebung des intravasalen Albumins in den extravasalen Raum bedingt ist,

wobei nur eine unwesentliche Verminderung des Gesamtaus-
tauschbaren Albumins besteht.

3. Die Albuminausscheidung in den Darm war bei den Lebercir-
rhotikern mit 0,45 g/Tag gegenüber den Kontrollen mit 1,14 g
pro Tag um 60 % vermindert. Als Ursache dafür wurde disku-
tiert, daß erstens die Rückresorption des Albumins aus dem
Darm bei Hypalbuminämie relativ erhöht sein könnte und daß
zweitens die Sekretion des Albumins ins Darmlumen abhängig
sein könnte von seiner Konzentration im Blutplasma.

8. Literaturverzeichnis

1. BARANDUN, S., J. AEBERSOLD, R. BIANCHI, R. KLUTHE,
G. VON MURALT, G. PORETTI, G. RIVA
"Proteindiarrhoe"
Schweiz. Med. Wschr. 90, 1458 (1960)
2. BARANDUN, S., D. NUSSLE, H. P. WITSCHI, F. BUSER
"Untersuchungen über den Durchtritt von Plasmaprotei-
nen in das Darmlumen bei gesunden Kindern"
(Beitrag zur Physiologie des Eiweißstoffwechsels)
Schweiz. Med. Wschr. 92, 316 (1962)
3. BAUER, F. K., W. H. BLAHD, M. FIELDS, G. GETCHELL
"Ascitic fluid and plasma protein exchange in
cirrhosis of the liver"
Metabolism 3, 289 (1954) und
J. Clin. Invest. 32, 553 (1953)
4. BAUMAN, A., M. A. ROTHSCHILD, R. S. YALOW, S. A. BERSON
"Distribution and Metabolism of ^{131}J -labeled Human
Serum Albumin in Congestive Heart Failure with and
without Proteinuria"
J. Clin. Invest. 34, 1359 (1955)
5. BEEKEN, W. L., W. VOLWILER, P. D. GOLDSWORTHY, L. E. GARBY,
W. E. REYNOLDS, R. STOGSDILL, R. S. STEMLER
"Studies of ^{131}J -Albumin Catabolism and Distribution
in normal young male Adults"
J. Clin. Invest. 41, 1312 (1962)
6. BENNHOLD, H., H. OTT
"Proteinverlust in den Darm"
Med. Klinik 57, 814 (1962)

7. BENNHOLD, H.
"Kongenitale Defektdysproteinämien"
Verh. dtsh. Ges. inn. Med. 62, 657 (1956)

8. BENNHOLD, H., H. PETERS, E. ROTH
"Über einen Fall von kompletter Analbuminämie
ohne wesentliche klinische Krankheitszeichen"
Verh. dtsh. Ges. inn. Med. 60, 630 (1954)

9. BENNHOLD, H., E. KALLEE
"Comparative Studies on the Half-Life of ^{131}J -labeled
Albumins and nonradioactive Human Serum Albumin
in a Case of Analbuminemia"
J. Clin. Invest. 38, 863 (1959)

10. BERG, G., K. HEINKEL, F. PREISSER, N. HENNING
"Histologischer Magenschleimhautbefund und Serumalbumin-
gehalt" (Ein Beitrag zum Problem der exsudativen Entero-
pathie)
Klin. Wschr. 39, 193 (1961)

11. BERSON, S. A., R. S. YALOW, S. S. SCHREIBER, J. POST
"Tracer experiments with ^{131}J -labeled Human Serum
Albumin: Distribution and Degradation Studies"
J. Clin. Invest. 32, 746 (1953)

12. BERSON, S. A., R. S. YALOW, S. S. SCHREIBER, J. POST
"The distribution and fate of intravenously ad-
ministered ^{131}J -Labeled Human Serum Albumin"
J. Clin. Invest. 32, 554 (1953)

13. D'ADDATO, P. RIZZON, G. FANFANI, G. BRINDICCI
" ^{131}J -Albumin nach Herzinfarkt"
Klin. Wschr. 43, 1182 (1965)

14. DAVIDSON, J.D., D.S.GOODMAN, TH.A.WALDMANN, R.S.GORDON
"Protein-Losing Gastroenteropathy in congestive
Heart-Failure"
Lancet I, 899 (1961)
15. EGERT, H., R.HÖFER, A.NEUMAYR
"Untersuchungen des Albuminumsatzes bei Leberkrankheiten"
Klin. Wschr. 40, 134 (1962)
16. EISENMENGER, W.J., R.S.SLATER
"Distribution and Decay of ^{131}J -Tagged Albumin and
Gamma-Globulin in Patients with Cirrhosis"
J. Clin. Invest. 32, 564 (1953)
17. FARLANE, A.S.MC
"Catabolism of Plasma-Proteins"
Lancet I, 131 (1963)
18. FARLANE, A.S.MC
"Distribution and Metabolic Rates of liver-produced
Plasma Proteins in Man"
Dynamic Clinical Studies with Radioisotops
Ed. by U.S.Atomic Energy Commission, 1964
19. FELIX, K.
"Funktion der Serumproteine"
Verh. dtsh. Ges. inn. Med. 66, 265 (1960)
20. FREEMAN, T., C.M.E.MATTHEWS
"Analysis of the Behaviour of ^{131}J -Albumin in the
Normal Subject and Nephrotic Patient"
Radioaktive Isotope in Klinik und Forschung
Urban und Schwarzenberg, München-Berlin, Bd. 3, 283 (1958)

21. FREMONT-SMITH, K., F.L. IBER
"The Application of ^{131}J -labeled Albumin to the Study of Acute Changes in Protein Metabolism in Man"
J. Clin. Invest. 35, 705 (1956)
22. GITLIN, D., J.R. KLINENBERG, W.L. HUGHES
"The Site of Catabolism of Plasma Albumin"
J. Clin. Invest. 37, 897 (1958)
23. GORDON, R.S.
"Exsudative Enteropathy - Abnormal Permeability of the Gastrointestinal Tract Demonstrable with labeled Polyvinylpyrrolidone"
Lancet I, 325 (1959)
24. GRAY, S.J., K. STERLING
"The Tagging of Red Cells and Plasma proteins with Radioactive Chromium"
J. Clin. Invest. 29, 1604 (1950)
25. HEILMEYER, L., W. KELLER, O. VIVELL, K. BETKE, F. WÖHLER, W. KEIDERLING
"Die kongenitale Atransferinämie"
Schweiz. Med. Wschr. 91, 1203 (1961)
26. HEINRICH, H.C., E.E. GABBE, W.P. NASS, B. MEINECKE
"Stoffwechselverhalten des in der radiometrischen Diagnostik des enteralen Serumprotein-Verlustes benutzten ^{131}J -Polyvinylpyrrolidon und ^{131}J - bzw. ^{51}Cr -markierten Human-Serumalbumin"
Radioisotopenanwendungen in der Gastroenterologie
F.K. Schattauer-Verlag, Stuttgart 1966

27. HEIMPEL, H., W. KEIDERLING, W. SCHÖPPE, H. REICHHOLD,
G. HOFFMANN
"Untersuchungen zur Bestimmung der Erythrozytenüber-
lebenszeit und des Abbauortes der Erythrozyten bei
Gesunden mit Hilfe der ^{51}Cr -Markierung in vitro und
in vivo"
Nuclear-Medizin, Vol. 2, Nr. 3, S. 217 (1962)
28. IBER, F. L., K. NASSAU, J. C. PLOUGH, F. M. BERGER,
W. H. MERONEY, K. FREMONT-SMITH
"The Use of Radioiodinated Albumin in Metabolic Studies.
The Effects of the level of Dietary Protein and L-Tri-
iodothyronine on the Catabolism of Radioiodinated Human
Serum Albumin"
J. Clin. Invest. 37, 1442 (1958)
29. JEEJEEBHoy, K. N., N. F. COGHILL
"Die Messung von gastrointestinalem Eiweißverlust durch
eine neue Methode (^{131}J -Albumin und ^{131}J -PVP)"
Gut 2, 123 (1961) und Dtsch. Med. Wschr. 87, 758 (1962)
30. KLUTHE, R., H. H. LIEM, D. NUSSLE, S. BARANDUN
"Enteraler Plasmaeiweißverlust ("Proteindiarrhoe")
beim nephrotischen Syndrom"
Klin. Wschr. 41, 15 (1963)
31. LEWALLEN, C. G., M. BERMAN, J. E. RALL
"Studies of Jodoalbumin Metabolism. I. A Mathematical
Approach to the Kinetics"
J. Clin. Invest. 38, 66 (1959)
32. LEWALLEN, C. G., M. BERMAN, J. E. RALL
"Studies of Jodoalbumin Metabolism. II. The effects of
thyroid Hormone"
J. Clin. Invest. 38, 88 (1959)

33. LONDON, J.M.

"Studies on the rates of formation of serum proteins in man"

Symposia on Nutrition of the Robert Gould Research Foundation V. 2 Plasma Proteins P. 72

Ed. by J.B.YOUMANS, Springfield (Illinois)
(C.Thomas Pub. Co 1950)

34. MÄRKI, H.H.

"Über Korrelationen zwischen Leukozyten- und Serumproteinverhalten im Blute von Patienten mit chronischen entzündlichen Erkrankungen"

Schweiz. Med. Wschr. 91, 294 (1961)

35. MÄRKI, H.H., A.WICK

"Zur Beeinflussung von Bluteiweiß- und weißem Blutzellbild durch die Leber bei Hepatitis"

Schweiz. Med. Wschr. 90, 657 (1960)

36. MARGEN, S., H.TARVER

"Comparative studies on the turnover of serum Albumin in normal human subjects"

J. Clin. Invest. 35, 1161 (1956)

37. MAURER, W.

"Über die Größe des Umsatzes von Plasma- und Körpereweiß"

Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 66, 416 (1960)

38. MILLER, L.L.

"Entstehungsorte, Speicherorte und Umsatz der Serumproteine"

Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 66, 250 (1960)

39. NIKLAS, A., W.MAURER

"Messung der Neubildungs- und Abbaugeschwindigkeit einzelner Serumeiweißfraktionen nach Gabe von ³⁵S-Methionin"

Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 59, 319 (1953)

40. NIKLAS, A., H. POLIWODA
"Zur Frage der biologischen Halbwertszeit menschlicher Albumine und Globuline"
Biochem. Zschr. Bd. 326, 97 (1954)
41. OEFF, K., P. KÖRTGE
"Abbau und Verteilung von ^{131}J -markiertem Albumin bei Normalpersonen und Patienten mit Lebercirrhose"
Klin. Wschr. 34, 75 (1956)
42. OTT, H.
"Das Blutserum bei Analbuminämie"
Zschr. ges. exp. Med. 128, 340 (1957)
43. PAPAGEORGIOU, A., W. SCHWARTZKOPFF, K. OEFF
"Untersuchungen zur Pathogenese der Hypoproteinämie bei der exsudativen Enteropathie"
Klin. Wschr. 39, 181 (1961)
44. PARKINS, R. A.
"Protein-Losing enteropathy in the sprue syndrome"
Lancet II, 1366 (1960)
45. PEARSON, J. D., N. VEALL, H. VETTER
"A Practical Method for Plasma Albumin Turnover Studies"
Radioaktive Isotope in Klinik und Forschung
Urban und Schwarzenberg, München-Berlin, Bd. 3, 290 (1958)
- "Diskussion zu den Vorträgen Freeman, Pearson und Fowler"
(Beiträge von SCHWARTZ, M., E. KALLEE, W. MAURER, C. M. E. MATTHEWS, B. N. HALTERN)
Radioaktive Isotope in Klinik und Forschung
Urban und Schwarzenberg, München-Berlin, Bd. 3, 306 (1958)

46. REEVE, E.B.
"The Plasma Albumin System: A first Attempt at a kinetic description"
Dynamic Clinical Studies with Radioisotopes
Ed. by U.S. Atomic Energy Commission, 1964
47. ROTHSCHILD, M.A., S.S. SCHREIBER, M. ORATZ, H.L. MC GEE
"The Effects of Adrenocortical Hormones on Albumin Metabolism studied with ^{131}J -Albumin"
J. Clin. Invest. 37, 1229 (1958)
48. ROTHSCHILD, M.A., A. BAUMAN, R.S. YALOW, S.A. BERSON
"Tissue Distribution of ^{131}J -labeled Human Serum Albumin Following intravenous administration"
J. Clin. Invest. 34, 1354 (1955)
49. ROTHSCHILD, M.A., M. ORATZ, C. EVANS, S.S. SCHREIBER
"Alterations in Albumin Metabolism after Serum and Albumin Infusions"
J. Clin. Invest. 43, 1874 (1964)
50. SCHEURLLEN, P.G.
"Der Einfluß des Albumins auf die Konzentration der Serum-Globuline"
Dtsch. Med. Wschr. 88, 1892 (1963)
- LANG, N.
"Diskussion zur Arbeit von Scheurlen"
Dtsch. Med. Wschr. 89, 848 (1964)
51. SCHULTZE, B., W.L. HUGHES
"Untersuchungen über den Abbauort von Eiweiß nach Injektion von ^{51}Cr -Ribonuklease und ^{51}Cr -Albumin"
Radioaktive Isotope in Klinik und Forschung
Urban und Schwarzenberg, München-Berlin, Bd. 6, 287 (1965)

52. SCHWARTZ, M., S. JARNUM
"Gastrointestinal Protein Loss in Idiopathic
(Hypercatabolic) Hypoproteinemia"
Lancet I, 327 (1959)
53. STEINFELD, J. L., J. D. DAVIDSON, R. S. GORDON
"A Mechanism for Hypoalbuminemia in Patients with
Ulcerative Colitis and Regional Enteritis"
J. Clin. Invest. 36, 931 (1957)
54. STERLING, K.
"Serum Albumin Turnover in Laennec's Cirrhosis
as Measured by ^{131}J -tagged Albumin"
J. Clin. Invest. 30, 1238 (1951)
55. STERLING, K.
"The Turnover Rate of Serum Albumin in Man
as Measured by ^{131}J -tagged Albumin"
J. Clin. Invest. 30, 1228 (1951)
56. TATA, J. R.
"Transport of thyroid hormones"
Brit. Med. Bull. 16, 142 (1960)
57. ULLBERG, S., G. BIRKE, B. EWALDSON, E. HANSSON,
S. O. LILJEDAHL, L. O. PLANTIN, J. WETTERFORS
"The Role of the Gastrointestinal Tract in the
Elimination of Serum Albumin"
Acta Med. Scand. Vol. 167, fasc. 6, S. 421 (1960)
58. VOLWILER, W., K. FREMONT-SMITH, M. P. MC MARTIN
"Turnover Rates of Serum Proteins in Cirrhotic Man"
J. Clin. Invest. 31, 668 (1952)

59. VOLWILER, W., P.D.GOLDSWORTHY, M.P.MC MARTIN
J.R.MACKAY, K.FREMONT-SMITH, D.F.SHOOK
"Turnover Rates of Various Plasma Proteins in Normal
and Cirrhotic Humans Using Biosynthetic Methods"
J. Clin. Invest. 33, 970 (1954)
60. VOLWILER, W., P.D.GOLDSWORTHY, M.P.MC MARTIN,
P.A.WOOD, J.R.MACKAY, K.FREMONT-Smith
"Biosynthetic Determination with Radioactive Sulfur
of Turnover Rates of Various Plasma Proteins in Normal
and Cirrhotic Man"
J. Clin. Invest. 34, 1126 (1955)
61. WALDMANN, TH.A.
"Gastrointestinal Protein Loss Demonstrated
by ⁵¹Cr-labeled Albumin"
Lancet II, 121 (1961)
62. WALDMANN, TH.A., L.LASTER
"Abnormalities of Albumin Metabolism in Patients
with Hypo-Gamma-Globulinemia"
J. Clin. Invest. 43, 1025 (1964)
63. WALDMANN, TH.A., J.L.STEINFELD, T.F.DUTCHER,
J.D.DAVIDSON, R.S.GORDON
"The role of the gastrointestinal system in
idiopathic hypoproteinemia"
Gastroenterology 41, 197 (1961)
64. WETTERFORS, J., R.GULLBERG, S.O.LILJEDAHL,
L.O.PLANTIN, G.BIRKE, B.OLHAGEN
"Role of the Stomach and Small Intestine in
Albumin Breakdown"
Acta Med. Scand. Vol. 168, fasc. 4, S. 347 (1960)

65. WOLFF, H.P., M.TORBICA, J.EISENBURG, K.EWE,
M.KNEDEL, H.JAHRMÄRKER, R.KÖDDING
"Eiweißmangelsyndrom bei exsudativer Enteropathie"
Klin. Wschr. 40, 400 (1962)
66. WUHRMANN, F., H.H.MÄRKI
"Proteinverlustsyndrome"
Schweiz. Med. Wschr. 91, 1521 (1961)
67. WUHRMANN, F., H.H.MÄRKI
"Dysproteinämien und Paraproteinämien"
Verlag Schwabe & Co. Basel-Stuttgart
4. Auflage, 143 (1963)

9. Anhang: Tabellen und Kasuistik

Laborwerte der Normalpersonen (Tabelle 1)

Nr.	Name der Kontrollperson	Hb g%	Ery Mill.	Leuko	Hkt %	Gesamteiweiß g%	Albumin %	BSG mm
1	Hallmann	15,8	5,2	8900	47	6,8	55	2/6
2	Schmidt-Belden	16	4,9	6800	44	6,4	60	8/17
3	Müller	16,2	5,2	5100	47	7,0	57	6/16
4	Körner	12,4	4,7	4500	44	7,3	54	7/17
5	Heuer	16,0	4,9	5600	47	7,1	57	2/5
6	Gabler	15,2	5,5	8400	44	7,2	61	9/18
7	Becher	16,1	4,3	4600	48	7,2	61	4/9
8	Lock	16	6,5	4400	43	7,3	61	12/29
9	Bökenkamp	16,4	5,3	5600	47	7,3	61	14/17
10	Sosaar	14,2	5,1	4300	37	7,4	62	10/23

Laborwerte der Patienten (Tabelle 2)

Nr.	Name des Patienten	Blutdruck RR	BSG mm	Hb g%	Ery Mill.	Leuko	Hkt %	Throm- bozyt.
1	Brodt	140/70	68/101	12,5	2,8	6800	35	215000
2	Haidler	115/65	44/74	12,3	2,3	4300	36	200000
3	Fischer		5/18	13,2	3,4	2300	37	125000
4	Carnier	170/80	38/50	12,1	3,9	5000	38	110000
5	Müller	180/80	5/15	13,9	3,9	3600	36	64000
6	Finkbeiner	150/80	24/43	12	3,1	3850	44	135000
7	Teichmann	120/80	35/59	13	3,4	4300	42	125000
8	Harr	130/75	5/15	11,7	3,1	2100	35	
9	Blohm	150/70	14/28	12,0	4,6	7350	43	
10	Grether	130/80	20/30	15,0	4,7	4800	44	100000
11	Schmidt	135/70	15/36	12,5	3,8	6000	37	160000
12	Höferlin	145/80	13/19	19,6	5,4	11900	42	190000
13	Lohmüller	115/65	10/18	12,0	3,8	9600		340000

Laborwerte der Patienten (Tabelle 2)

Nr.	Name des Patienten	Se-Fe γ %	Se-Cu γ %	SGOT IE	SGPT IE	LAP IE	Quick %	Takata mg%
1	Broß	239	165	380	164	63	45	50
2	Haidler	68	128	130	111		47	40
3	Fischer	114	117	37	22	31	42	
4	Carnier	80	97	252	168		60	
5	Müller	120	109	120	68		82	30
6	Finkbeiner	133	155	15	7	58	100	
7	Teichmann	217	97	37	46		80	
8	Harr			115	48	30	37	30
9	Blohm	73	236	9	6	37	86	50
10	Grether	106	158	24	13	78	60	50
11	Schmidt				59		70	50
12	Höferlin	130	161	150	83		66	normal
13	Lohmüller	65	64	11	7	55	84	

Laborwerte der Patienten (Tabelle 2)

Nr.	Name des Patienten	Weltmann Röhr.	Thymol	Bilirubin mg% (ges.)	alk. Se-Pho.	Elektrophorese					
						Ges.Eiw. g%	Alb. %	Globuline			
								alph.		B %	γ %
								1 %	2 %		
1	Broßt	8	+++	2,5	242	6,6	36	6	9	12	37
2	Haidler	9	+++	1,9	117	7,2	36	6	8	14	36
3	Fischer				38	6,1	43	4	7	10	36
4	Carnier	8	+++	2,7	187	8,2	34	5	8	15	38
5	Müller	8,2	+	1,0	69	6,3	45	7	9	10	29
6	Finkbeiner				68	6,6	46	7	17	16	14
7	Teichmann			2,5	76	8,3	38	5	8	16	33
8	Harr	9	+	3,7	69	6,9	34	4	7	15	40
9	Blohm	7	(+)	2,3	78	8,1	37	6	10	12	35
10	Grether	7		3,0	57	8,0	41	5	10	14	30
11	Schmidt	8	+++	1,1	68	7,6	46	5	8	13	28
12	Höferlin	8	+++	3,3	53	7,2	45	5	9	13	28
13	Lohmüller	7			64	5,0	39	4	9	17	31

Laborwerte der Patienten (Tabelle 2)

Nr.	Name des Patienten	Harn- säure mg%	Krea- tinin mg%	Rest- N mg%	Brom- thal. Min.	Chole- sterin mg%	Chole- sterin Ester	Xantho- prot. IE
1	Broß				40	328	20	
2	Haidler	4,9	0,69	28	32	217	145	
3	Fischer		0,95	25				
4	Carnier		1,22		22	250		
5	Müller		0,93			176	43	
6	Finkbeiner		0,9	25	12			20
7	Teichmann		1,07			230	93	
8	Harr		0,89	21,2	53	147		
9	Blohm	2,8	0,81	29	38	176		28
10	Grether	7,0	1,34	36		148	95	
11	Schmidt		1,07			148		
12	Höferlin	4,2	1,28	38	45	197	98	
13	Lohmüller					94	58	

Ergebnisse der Kontrollpersonen (Tabelle 3)

Nr.	Name der Kontrollperson	Alter Jahre	Gewicht kg	Ges. Eiw. g%	relat. Album. g/ml	absol. Album. g/l V.	Körperalbumin g/kg	Intravasal. Alb. %	Albumin-	
									g/l V. u. Tag	g/Tag
1	Hallmann	22	55	6,8	0,037	66,6	4,7	29,8	7,4	28,8
2	Schmidt-Belden	22	71	6,4	0,038	61,1	4,3	35,2	7,0	35,5
3	Müller	24	70	7,0	0,039	70,5	5,0	30,0	7,2	36,4
4	Körner	23	61	7,3	0,039	66,8	4,4	33,0	8,7	34,9
5	Heuer	29	82	7,1	0,040	65,1	5,0	33,0	10,6	66,9
6	Gabler	20	67	7,2	0,043	90,7	6,4	27,1	10,9	50,5
7	Becher	20	74	7,2	0,044	47,7	3,4	48	6,6	34,8
8	Lock	22	72	7,3	0,044	66,7	4,7	38,0	7,8	40,3
9	Bökenkamp	24	70	7,3	0,044	87,4	6,2	27,0	9,0	55,7
10	Sosaar	21	63	7,4	0,046	89,9	5,9	32,2	8,1	33,8
Mittelwerte				7,1	0,041	71,2	5,0	33,3	8,3	41,7

msatz /kg/Tag	Rate %/Tag	1. T/2 Min.	2. T/2 Tge	3. T/2 Tge	mittlere tgl. Albuminaussch. in den Darm g	Mittlere tgl. Aktivitäts- aussch.i.d. Stuhl %d.Dos.	Plasmaaussch. in den Stuhl ml/Tag
0,52	11,0	278	0,6	6,2	1,0	0,18	36,7
0,50	11,6	424	0,7	6,0	0,7	0,13	18
0,51	10,2	384	0,7	6,9	1,0	0,16	28,4
0,57	12,9	320	0,5	5,4	1,7	0,38	47
0,80	16,3	180	0,5	4,3	1,4	0,20	50
0,77	12,0	168	0,6	5,8	1,0	0,18	35
0,47	13,8	362	0,8	5,0	0,8	0,14	14,8
0,55	11,7	270	0,8	5,9	1,5	0,21	51,7
0,64	10,3	210	0,6	6,8	1,5	0,27	42
0,54	9,0	366	0,6	7,7	1,0	0,18	25
0,60	11,9	269	0,6	6,0	1,1	0,2	34,6

Ergebnisse der Patienten (Tabelle 4)

Nr.	Name des Patienten	Diagnose	Alter Jahre	Gewicht kg	Ges. Eiw. g%	relat. Album. g/ml	absol. Album. g/l V.	Körperalbumin g/kg	Intravasal. Alb. %	g/l V. u. Tag
1	Broß	Leberci.	58	93,5	6,6	0,024	85,9	5,7	18	7,7
2	Haidler	Leberci.	52	73	7,2	0,026	48,7	3,2	34	5,2
3	Fischer	Leberci.	54	73,5	6,1	0,026	69,6	4,6	23,7	7,3
4	Carnier	Leberci.	70	64,3	8,2	0,028	53,1	3,5	32,5	5,8
5	Müller	Leberci.	66	47,4	6,3	0,028	61,6	4,1	29,5	6,1
6	Finkbeiner	Leberci.	60	40	6,6	0,030	56,8	3,8	30	7,2
7	Teichmann	Leberci.	57	97,6	8,3	0,031	77,6	4,7	34,4	8,3
Mittelwerte					7,0	0,029	63,1	4,2	28,8	6,8

7 Lebercirrhose-Patienten ohne Aszites

8	Harr	Leberci.	60	82,7	6,9	0,023	77,6	5,1	19,6	9,3
9	Blohm	Leberci. Ci. card.	68	41,2	8,1	0,030	93,0	6,1	23,3	15,6
10	Grether	Leberci.	55	75,3	8,0	0,033	82,2	5,8	22,3	11,5
11	Schmidt	Leberci.	50	58,3	7,6	0,035	107,5	7,2	20,5	17,3
Mittelwerte					7,6	0,032	90,0	6,0	20,2	13,4

4 Lebercirrhose-Patienten mit Aszites

12	Höferlin	chron. Hepatitis	63	69,4	7,2	0,032	78,3	5,6	24	17,0
13	Lohmüller	Pankreasinsuffiz.	59	51,4	5,0	0,019	28,3	2,0	44	2,8

Albuminumsatz			1.	2.	3.	mittlere tgl.	mittl.tgl.	Plasma.
g/Tag	g/kg/Tag	Rate %/Tag	T/2 Min.	T/2 Tge	T/2 Tge	Albuminaussch. in den Darm g	Aktivität i.d.Stuhl % d.Dosis	i.d.Stuhl ml/Tag
44,5	0,47	8,4	137	0,5	7,7	0,4	0,07	20,0
24,6	0,33	10,5	174	0,5	6,5	0,3	0,06	12,3
35,5	0,47	10,5	96	0,4	6,6	0,3	0,08	15,0
24,8	0,38	11,0	540	0,7	6,3	0,5	0,19	22,0
22,9	0,40	9,9	338	0,7	7,0	0,4	0,07	12,8
19,1	0,47	12,7	92	0,5	5,4			
57,7	0,59	12,6	208	0,6	5,5	0,6	0,07	18,1
32,7	0,44	10,8	226	0,5	6,4	0,4	0,09	16,7

50,3	0,60	11,9	193	0,5	5,8	0,5	0,06	23,6
40,4	1,02	16,7	145	0,5	4,1	0,5	0,07	18,0
61,1	0,81	14,0	134	0,4	4,9	0,9	0,13	29,3
64,8	1,12	15,9	72	0,5	4,3	0,7	0,08	17,0
54,1	0,88	14,3	136	0,5	4,8	0,6	0,08	21,9

76,2	1,20	21,6	190	0,5	3,2	0,6	0,10	17,0
10,3	0,20	10,0	244	0,8	6,9	0,3	0,04	10,0

Mittelwerte der Ergebnisse von Lebercirrhosen,
Kontrollpersonen, Infekten und Tumoren

Gruppe	relat. Album. g/ml	absol. Album. g/l V.	Körper- albumin g/kg	Intra- vasal. Alb. %	Albuminumsatz		
					g/l V. u. Tag	g/Tag	g/kg/Tag
Lebercirrhosen ohne Aszites (7 Patienten)	0,029	63,1	4,2	28,8	6,8	32,7	0,44
Lebercirrhosen mit Aszites (4 Patienten)	0,032	(90,0)	(6,0)	20,2	(13,4)	(54,1)	(0,88)
Kontrollperso- nen (10)	0,041	71,2	5,0	33,3	8,3	41,8	0,60
Maligne Tumo- ren (8 Pat.)	0,029	68,2	4,2	28,1	9,5	44,5	0,73
Verschiedene Infekte (11 Pat.)	0,026	63,4	4,2	28,1	9,6	42,8	0,70

(Tabelle 5)

Rate %/Tag	1. T/2 Min.	2. T/2 Tge	3. T/3 Tge	Mittlere tgl. Albuminaussch. in den Darm g	Mittlere tgl. Aktivitäts- aussch.i.d. Stuhl %d.Dos.	Plasmaaussch. in den Stuhl ml/Tag
10,8	226	0,56	6,45	0,45	0,09	16,7
14,3	136	0,47	4,81	0,65	0,08	21,9
11,9	269	0,60	6,0	1,14	0,20	34,6
15,8	198	0,64	4,56	0,54	0,09	
16,3	187	0,64	4,34	0,49	0,09	
Pat. mit exsu- dativer Entero- pathie				6,56	1,6	

Kasuistik

1. Brödt, Elsa

Diagnose: biliäre Cirrhose

1954: Gelbsucht

1964: Gelbsucht

3.11.1964 stationäre Aufnahme: Ikterus, Besserung durch Decortin-Stoßbehandlung, Antibiotika verhindern nicht die bakterielle Besiedlung der Gallenwege

2. Haidler, Wilhelmine

Diagnose: Lebercirrhose, Myocardschaden, Steroiddiabetes

Frühjahr 1961: akute Gelbsucht (Virushepatitis mit hohen Transaminasen)

Frühsommer 1964: leichter Ikterus, massive Serumferment-erhöhung, Hyperbilirubinämie, Hypergammaglobulinämie

19.9.1964 stationäre Aufnahme: Leber 2 QF vergrößert, derb; Laparoskopie erbrachte mittelknotige Lebercirrhose

Therapie: Imoran, Diät, Ruhigstellung, Hepatofalk, feuchte Wärme

3. Fischer, Margarethe

Diagnose: Atrophische Laennec'sche Lebercirrhose

Seit Herbst 1961 Behandlung der Cirrhose

30.3.1965 stationäre Aufnahme wegen Kontrolle der Lebercirrhose: kein Aszites, Leber und Milz unverändert vergrößert, röntgenologisch ausgeprägte Oesophagusvarizen

nachweisbar.

Therapie: Diät, Liegekur, Hepatofalk, Aldakton,
Laevosal, Gelusil-Lac

4. Carnier, Emmy

Diagnose: Cholangitische Lebercirrhose

1930: Cholecystektomie

1940: Mehrmals Fieberschübe mit Schmerzen in Lebergegend

1961: Gallenkolik, Pankreatitis

Nov. 1961 bis Jan. 1962 wegen Ikterus stationäre Behandlung

1963: operative Beseitigung einer Choledochusstenose

Ende 1964: Ikterus, stationäre Behandlung

15.3.1965 stationäre Aufnahme: leichter Ikterus, Leber
vergrößert, derb, Druckschmerz im rechten Oberbauch. -

Laparoskopie am 22.3.65 erbrachte mit Histologie: fort-
schreitende, periportale Lebercirrhose

Therapie: Leberschonkost, Litrison, Atosil, Leberschutz-
infusionen

5. Müller, Maria

Diagnose: Lebercirrhose mit splenomegaler Markhemmung,
Pankreasfunktionsstörungen, Myocardschaden, Zustand nach
Hemiplegie

1949: Hepatitis

1960: apoplekt. Insult mit Hemiplegie rechts

1964 Frühjahr: Bauchschmerzen

10.12.1964 stationäre Aufnahme: Leber palpabel, kein

Aszites, Milz palpabel, keine Varizen, Laparoskopie
am 17.12. erbrachte histologisch: noch fortschreitende
posthepatitische, ungeordnete Lebercirrhose
Therapie: Lanicor, Festal, Decortin

6. Finkbeiner, Therese

Diagnose: Alkoholismus, Fettleber, beginnende Cirrhose
1941: Gelbsucht, Leberschwellung

8.3.1965: stationäre Aufnahme: Leber 3 - 4 QF vergrößert,
druckschmerzhaft, Histologie der Laparoskopie ließ sich
im Sinne einer beginnenden Lebercirrhose deuten.

Therapie: fettarme Kost, Hepatofalk, Lipotrat, Lioban

7. Teichmann, Henry

Diagnose: Laennec'sche Lebercirrhose mit portaler Hypertension

Seit November 1964 Auftreten von Beinödemen und leichtem
Sklerenikterus, (häufiger Alkoholgenuß)

2.3.1965 stationäre Aufnahme: leichter Sklerenikterus,
Laparoskopie erbrachte Laennec'sche Lebercirrhose mit
Milzvergrößerung und portaler Hypertension. Leber hand-
breit vergrößert, indolent, derb. Flankenaszites

Therapie: Aldaktone, Esidrix, Leberschonkost, strenge
Bettruhe, Hepatofalk, Laevosal

8. Harr, Else

Diagnose: Lebercirrhose mit Aszites, floride chronische

Hepatitis, rechtsseitiger Pleuraerguß, Herzmuskelschaden

1940: Gallenkoliken

1963: Ikterus (Hepatitis)

1964 August: Aszitespunktion: 7 Liter

6.10.1964 stationäre Aufnahme: schlechter AZ, Aszites,

Leber und Milz nicht palpabel, keine Oesophagusvarizen

Therapie: Lanicor, Calinor, Lasex, (wenig Ausschwemmung),

nach Aldaktonen erhöhte Diurese, Plasmakonserven, Decortin

9. Blohm, Berta

Diagnose: Mitralvitium, Cirrhose cardiaque, Aszites

seit 22. Lebensjahr Herzfehler

seit 1950 Schilddrüsenvergrößerung

10.11.1964 stationäre Aufnahme: schwere Herzinsuffizienz,

generalisierte Oedeme, massiver Aszites, Umwegskreisläufe

nachweisbar

Therapie: salzfreie Kost, Cordalin, Strophantin, Diuretika,

anfangs Paraxin

10. Grether, Max

Diagnose: Schwere dekompenzierte Lebercirrhose mit diabetischer Stoffwechselstörung; Harnwegsinfekt

11.1.1965 stationäre Aufnahme: reduzierter AZ, Subikterus

ausgeprägt, starker Aszites, pralle Leibspannung, Leber

3 QF vergrößert, Foetor hepaticus

Therapie: Aldaktone, Decortin, Hygrotin, Kalinor, Human-

albumin, Durabolin, Laevosan, Strophantin

11. Schmidt, Doris

Diagnose: Lebercirrhose

Februar 1962: Gelbsucht

20.11.1964 stationäre Aufnahme: andeutungsweise Ikterus, Leber 3 QF unter rechtem Rippenbogen palpabel, Milz palpabel, geblähter Leib, geringer Aszites, röntgenologisch Verdacht auf Ösophagusvarizen

Therapie: Aldaktone, Rekavan, Hepatofalk, Normacol, Infusionen (Laevosan), fettarme Kost

12. Höferlin, August

Diagnose: chronische rezidivierende Hepatitis, Beginn einer Cirrhose ?

1959/60: Cholecystektomie wegen Cholelithiasis und Schrumpfgallenblase

1960: Serumhepatitis

1961: chron. Hepatitis

1963: chron. Hepatitis

1964: chirurgische Gallenwegsrevision mit Steinentfernung
In letzter Zeit Gelbsucht, heller Stuhl, dunkler Urin, keine Benommenheit

17.10.1964 stationäre Aufnahme: deutlicher Ikterus, keine Beinödeme, Leber 1 QF verbreitert, indolent, Milz nicht palpabel

Therapie: Antibiotika, Leberschutzinfusionen, Laevosan, Kalinor, Soli-Decortin

13. Lohmüller, Eugen

Diagnose: exkretorische Pankreasinsuffizienz, Diabetische Stoffwechsellage, (evtl. sekundäre Leberschädigung), Osteoporose, Osteomalacie

1962: 2/3 Resektion des Magens (Billroth II) wegen rezidivierender Duodenalgeschwüre. Nach Operation Ikterus, Relaparotomie, Cholecystojejunostomie, Pankreatitis. Seither Gewichtsabnahme, übelriechende Fettstühle und unverdaute Speisen, später lästiger Singultus

16.6.1965 stationäre Aufnahme: schlechter AZ und EZ; Rhagaden durch Vitaminmangel, Leber überragt den rechten Rippenrand um zwei QF, prätibiale Oedeme, Herzinsuffizienz

Therapie: Nutrizym, Decadurabolin, Adek Falk

Für die freundliche Überlassung des Themas
und für die sorgfältige Überwachung bei der
Anfertigung dieser Arbeit möchte ich Herrn
Dr. med. Wolfram Dischler meinen herzlichen
Dank aussprechen.

Lebenslauf

Am 27.2.1941 wurde ich als drittes Kind des Pfarrers Herbert Köller und seiner Ehefrau Anneliese Köller geb. Schmidt in Neuhardenberg Kreis Seelow geboren. Nach dem Tode meines Vaters, der 1943 an der russischen Front fiel, siedelte meine Mutter mit uns Kindern nach Berlin zu den Großeltern über. Hier besuchte ich Grund- und Oberschule und beendete 1960 mit dem Abitur auf dem Evangelischen Gymnasium in Westberlin meine Schulzeit. Nach anfänglichem einjährigem Theologiestudium begann mein Medizin-Studium im Sommersemester 1961 an der Freien Universität Berlins. Wegen der politischen Ereignisse, die sich aus dem 13.8.1961 ergaben, wechselte ich zum zweiten medizinischen Semester nach Münster/Westf. an die dortige Universität über und bestand dort Vorphysikum und Physikum. Nach jeweils einem klinischen Semester in Münster und Wien studiere ich seit dem 3. klinischen Semester an der Universität Freiburg und möchte hier nach dem Wintersemester 1966/67 mein Staatsexamen machen.

